



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 330 090**

51 Int. Cl.:

**C07D 237/20** (2006.01) **C07D 239/48** (2006.01)

**C07D 239/50** (2006.01) **C07D 251/18** (2006.01)

**C07D 251/52** (2006.01) **A61K 31/50** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01) **A61K 31/53** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02783612 .1**

96 Fecha de presentación : **25.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1473289**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2004**

54

Título: **Agentes profilácticos o remedios para la enfermedad de Alzheimer o inhibidores de la fibrosis de las proteínas amiloides que contiene compuestos de heteroarilo que contiene nitrógeno.**

30

Prioridad: **28.11.2001 JP 2001-361847**  
**02.07.2002 JP 2002-192777**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**04.12.2009**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**04.12.2009**

73

Titular/es: **BTG INTERNATIONAL LIMITED**  
**10 Fleet Place, Limeburner Lane**  
**London EC4M 7SB, GB**

72

Inventor/es: **Meguro, Masaki;**  
**Oda, Tomiichiro;**  
**Nakagami, Yasuhiro;**  
**Marumoto, Shinji;**  
**Koyama, Kazuo y**  
**Kaneko, Isao**

74

Agente: **Polo Flores, Carlos**

ES 2 330 090 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Agentes profilácticos o remedios para la enfermedad de Alzheimer o inhibidores de la fibrosis de las proteínas amiloides que contienen compuestos de heteroarilo que contiene nitrógeno.

## Ámbito técnico

La presente invención se refiere a agentes profilácticos o remedios para la enfermedad de Alzheimer y a inhibidores de la formación de fibrillas de proteína amiloide que incluyen como mínimo un compuesto de heteroarilo que contiene nitrógeno o una sal fisiológicamente permitida del mismo como ingrediente activo.

Además, la presente invención también se refiere a derivados de heteroarilo que contiene nitrógeno con sustituyentes específicos que son valiosos como agentes profilácticos o como remedios para la enfermedad de Alzheimer, o como inhibidores de la formación de fibrillas de la proteína amiloide.

## Estado de la técnica

La proteína  $\beta$ -amiloide (en lo sucesivo denominada  $A\beta$ ) es un componente estructural muy importante de las placas de Alzheimer notablemente presente en los cerebros de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer y es un péptido insoluble que comprende entre 39 y 43 aminoácidos. Se produce por la rotura enzimática de la proteína precursora de la proteína  $\beta$ -amiloide.

A partir de una reciente investigación patológica detallada sobre los cerebros de pacientes con la enfermedad de Alzheimer se informa que, en el proceso la aparición de demencia, en primer lugar hay una acumulación de  $A\beta$  en el interior del cerebro del paciente, que provoca la formación de placas de Alzheimer y, tras el paso de un considerable número de años, tiene lugar la degeneración neurofibrilar seguida de la pérdida neuronal degenerativa [Ann. Rev. Neurosci., Vol. 12, 463 (1989)].

Además, se informa que la  $A\beta$  que comprende 40 aminoácidos ( $A\beta$  1-40) y su péptido activo de la parte central ( $A\beta$  25-35) causa la degeneración y la muerte de las neuronas primarias de hipocampo de rata en un sistema experimental *in vitro* y disminuye de forma específica la capacidad de reducción celular de MTT [bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio] [véase, respectivamente, Science, Vol. 250, 279 (1990) y J. Neurochem., Vol. 65, 2585 (1995)].

Como ejemplos de células que muestran una disminución en la capacidad de reducción de MTT debido a la  $A\beta$ , se encuentran las neuronas del hipocampo de fetos de rata, células PC12 y células HeLa, etc. Por consiguiente, mediante la medida de la actividad en la inhibición de esta disminución de la capacidad de reducción de MTT debido a la  $A\beta$  en dichas células, es posible investigar sustancias que inhiban la acción perjudicial de la  $A\beta$  en las células nerviosas.

Ahora bien, la potenciación a largo plazo (en lo sucesivo denominada LTP (long-term potentiation, por sus siglas en inglés)) es un fenómeno en el que, mediante la estimulación eléctrica de las fibras nerviosas del hipocampo a una frecuencia elevada durante un breve periodo de tiempo, se aumenta la fuerza de la reacción de la sinapsis durante un periodo prolongado, y se considera como un modelo para el aprendizaje y la memoria. Se informa que, en las secciones del hipocampo, la  $A\beta$  tiene una acción de empeoramiento de la LTP [J. Neurosci. Res. Vol. 60, 65 (2000), Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 95, 6448 (1998), etc]. Además, se informa que, en un ratón transgénico que sobreexpresa la  $A\beta$ , se inhibe la LTP en el hipocampo en comparación con ratones normales y, en un ensayo de comportamiento de aprendizaje, se reducen la memoria y la capacidad de aprendizaje [Science, Vol. 274 99 (1996)].

Por consiguiente, mediante la investigación de sustancias que inhiban el empeoramiento de la LTP debido a la  $A\beta$  presente en el hipocampo, es posible investigar sustancias que reduzcan el empeoramiento de la memoria causado por la  $A\beta$ .

La  $A\beta$  se considera, como mínimo, una de las causas de la aparición de la enfermedad de Alzheimer, así que una sustancia que inhiba el empeoramiento de las células nerviosas inducido por la  $A\beta$  sería eficaz como agente profiláctico o como remedio para la enfermedad de Alzheimer.

Ejemplos de compuestos conocidos que eliminan la toxicidad de las células nerviosas debida a la  $A\beta$  son rifampicina [Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 204, 76 (1994)], rojo Congo [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 91, 12243 (1994)] y AZ36041 [Biol. Pharm. Bull., Vol. 18, 1750 (1995)], etc.

Además, la (-)-huperzina A es un ejemplo de un compuesto del que se informa que elimina el empeoramiento de la LTP en el hipocampo debido a la presencia de  $A\beta$  [Neurosci. Lett. Vol. 275 (3): 187-190 (1999)].

Las enfermedades que se caracterizan por la deposición extracelular en distintos órganos y tejidos de proteína amiloide polimerizada que adopta una estructura fibrilar específica se clasifican, en general, como amiloidosis. La proteína a partir de la que se constituye este amiloide es, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer, la  $A\beta$  que se deposita en el cerebro; en la diabetes de tipo 2, es la amilina que se deposita en el páncreas; en la neuropatía amiloide

familiar, es la prealbúmina sérica (transtiretina) que se deposita en los nervios periféricos; en el caso de amiloidosis que acompaña a mieloma primario y múltiple, es la proteína AL procedente de cadenas ligeras de inmunoglobulina y en el caso de la amiloidosis secundaria es la proteína AA, etc. [véase, por ejemplo, Sipe, J. D., Annu. Rev. Biochem., Vol. 61, 947-97 (1992), etc.].

5

Se sabe que el hecho de que la proteína amiloide produce en el curso de la formación de fibrillas una estructura de láminas  $\beta$  es una característica común a muchas proteínas amiloides. [Véase, por ejemplo, Sipe, J. D., Annu. Rev. Biochem., Vol. 61, 947-97 (1992), etc.].

10

La  $A\beta$  es una proteína amiloide típica y se acumula en los cerebros de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer, formando placas de Alzheimer. En el interior de las placas de Alzheimer se adopta una estructura de láminas  $\beta$  y tiene lugar la formación de fibrillas y se sabe que experimenta una tinción característica por parte de colorantes tales como tioflavina y rojo Congo, que denotan una estructura fibrilar. Además, se conoce que con la adopción de la estructura de láminas  $\beta$  y la formación de fibrillas, la  $A\beta$  muestra toxicidad para las células nerviosas cultivadas [Pike, C. J. y col., J. Neurosci. Vol. 13, 1676-1687 (1993)].

15

También se conoce que la amilina, que es el componente estructural principal de la proteína amiloide depositada en el páncreas en la diabetes de tipo 2, adopta una estructura de láminas  $\beta$  y forma fibrillas, que muestran toxicidad para las células  $\beta$  pancreáticas [Lorenzo, A. y col., Nature, Vol. 368, 756-760 (1994)].

20

Se informa que las proteínas amiloides tales como la  $A\beta$  y la amilina muestran en ambos casos citotoxicidad mediante la adopción de una estructura de láminas  $\beta$  y la formación de fibrillas y mediante la disminución de la capacidad de reducción celular de MTT. Por consiguiente, se cree que los compuestos que inhiben esta formación de fibrillas por parte de las proteínas amiloides como la  $A\beta$  y la amilina inhibirían su toxicidad celular. Además, como el mecanismo de dicha manifestación de citotoxicidad es común para una serie de proteínas amiloides, se cree que los fármacos que inhiben la citotoxicidad de ciertas proteínas amiloides y que eliminan la formación de fibrillas también podrían inhibir la citotoxicidad y la formación de fibrillas en otras proteínas amiloides.

25

Así, al igual que en la enfermedad de Alzheimer y en la diabetes de tipo 2, mediante la eliminación de la formación de fibrillas de proteína amiloide esto será eficaz como agente profiláctico o como un remedio para, por ejemplo, la amiloidosis inmunoglobulínica, amiloidosis reactiva, amiloidosis familiar, amiloidosis relacionada con la diálisis, amiloidosis senil, amiloidosis cerebrovascular, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalitis espongiiforme bovina (EEB), tembladera, carcinoma medular de tiroides, insulinoma, amiloidosis auricular localizada, amiloidosis cutánea, amiloidosis nodular localizada y otros tipos de amiloidosis, preferentemente para la enfermedad de Alzheimer, diabetes de tipo 2, amiloidosis relacionada con la diálisis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y EEB y en particular para la enfermedad de Alzheimer o la diabetes de tipo 2.

30

Los ejemplos conocidos de compuestos que inhiben la formación de fibrillas de la proteína amiloide incluyen péptidos (WO96/28471), derivados de la imino-aza-antraciclina procedentes de la antrazalona (WO98/32754), derivados del tionaftaleno con una estructura específica (JP-A-9-95444) y compuestos de isocromano (JP-A-2000-198781). Como compuestos que inhiben la formación de fibrillas por parte de la  $A\beta$ , en particular a partir de entre las proteínas amiloides, se conocen  $\alpha A\beta 5$  [Nat. Med., Vol. 4, 822-826 (1998)] y PTI-00703 [Neurobiol. Aging, Vol. 19 (Suppl 4) 1070 (1998)]. No obstante, estos compuestos tienen una estructura que es completamente distinta de la de los compuestos de heteroarilo que contiene nitrógeno que son el componente eficaz de los inhibidores de la formación de fibrillas de proteína amiloide de la presente invención.

40

En relación con los heteroarilos que contienen nitrógeno, *las N-arilhidrazidas se enseñan para su uso en la demencia* (WO01/55093). Se describe que el 3-[[4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-2-pirimidinil] amino]-fenol y el 4-[[6-[(2,5-diclorofenil)amino]-4-pirimidinil]amino]-fenol tienen una acción anticancerígena (WO00/12485, WO00/12486, etc) y también se describe que los derivados análogos de 4,6-dianilino-pirimidina tienen una acción anticancerígena (publicación de patente japonesa (PTC) N° 9-506363). Además, se describe que el 4,4'-[(6-metil-2,4-pirimidinodii)diimino]bisfenol, 4,4'-[(6-amino-1,3,5-triazino-2,4-dii)diimino]bisfenol y 4,4'-[2,4-pirimidinodii]diimino]bisfenol tienen una acción antibacteriana o anti-VIH [J. Indian Chem. Soc. Vol. 58 [5], 512-13 (1981), Acta Cienc. Indica. Chem. Vol. 11 [1], 66-70 (1985), J. Med. Chem. Vol. 9 (3), 423-4, (1966), WO99/36410, WO99/50250]. Además, se ha descrito que los derivados de la triazina con un derivado en posición 4- tienen una acción de obstaculización para la quinasa, que es una enzima que cataliza la reacción para producir ATP mediante la transferencia de un grupo fosforilo dentro de la célula y son valiosos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, etc. (WO01/25220).

50

### Descripción de la invención

60

Los inventores de la presente invención han llevado a cabo un concienzudo estudio con el objetivo de desarrollar agentes profilácticos o remedios para la enfermedad de Alzheimer que tengan una potente actividad y que sean muy seguros y han descubierto que los compuestos de heteroarilo que contiene nitrógeno tienen una excelente acción en la inhibición de la disminución de la capacidad de reducción de MTT y en la inhibición del empeoramiento de la potenciación a largo plazo en el hipocampo y son útiles como agentes profilácticos o como remedios para la enfermedad de Alzheimer. La presente invención se ha perfeccionado basándose en este descubrimiento.

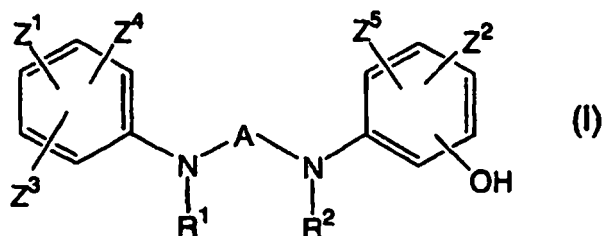
65

Además, los inventores de la presente invención también han llevado a cabo un concienzudo estudio con el objetivo de desarrollar fármacos muy activos y muy seguros que puedan eliminar la formación de fibrillas de proteína amiloide y que puedan eliminar la citotoxicidad provocada por la proteína amiloide, y han descubierto que los compuestos de heteroarilo que contiene nitrógeno tienen una excelente acción inhibitoria en cuanto a la formación de fibrillas de proteína amiloide, y también tienen una acción de descomposición de la proteína amiloide fibrilar y son valiosos como agentes profilácticos o como remedios para la amiloidosis, por ejemplo en la enfermedad de Alzheimer y en la diabetes de tipo 2. La presente invención también se ha perfeccionado basándose en este descubrimiento.

Esta invención da a conocer agentes profilácticos o remedios para la enfermedad de Alzheimer, o inhibidores de la formación de fibrillas de la proteína amiloide, que incluyen, como mínimo, un compuesto de heteroarilo que contiene nitrógeno, o una sal farmacéuticamente permitida del mismo, como ingrediente activo.

También da a conocer derivados de heteroarilo que contiene nitrógeno que poseen grupos específicos.

De forma específica, la presente invención da a conocer el uso de un compuesto de heteroarilo que contiene nitrógeno para la fabricación de un medicamento para la prevención o la cura de la amiloidosis *caracterizado porque* el compuesto es de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente permitida del mismo.



en la que,

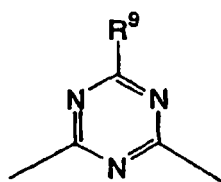
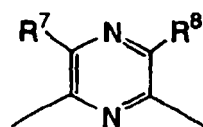
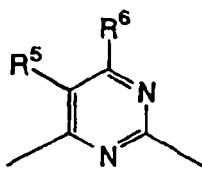
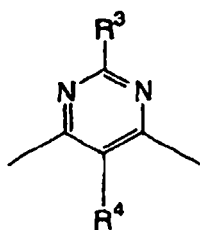
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo halo-alquilo C<sub>1-6</sub> o un átomo de halógeno,

Z<sup>3</sup> representa un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino, grupo hidroxilo o un átomo de halógeno,

Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y

A representa un grupo de fórmula (II) a (VI) mostrado a continuación.



## ES 2 330 090 T3

en las que,

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino o grupo hidroxilo,

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro,

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino o grupo hidroxilo,

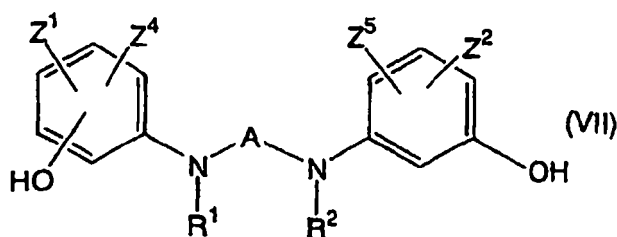
R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino o grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino,

R<sup>9</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino o grupo hidroxilo y

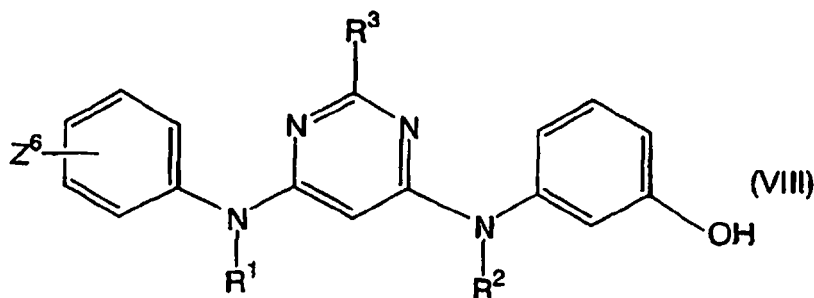
R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> o grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino.

En particular, la amiloidosis se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, diabetes de tipo 2, amiloidosis inmunoglobulínica, amiloidosis reactiva, amiloidosis familiar, amiloidosis relacionada con la diálisis, amiloidosis senil, amiloidosis cerebrovascular, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalitis espongiiforme bovina (EEB), tembladera, carcinoma medular de tiroides, insulinoma, amiloidosis auricular localizada, amiloidosis cutánea y amiloidosis nodular localizada.

Además, entre los compuestos (I), ciertos derivados de heteroarilo que contiene nitrógeno son nuevos compuestos de fórmula (VII)



o de fórmula general (VIII) mostrada a continuación



a condición de que en el caso de que el compuesto sea uno en el que A es de fórmula V, éste no sea 2-amino-4,6-di-(metahidroxifenilamino)-s-triazina.

En las fórmulas anteriores R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>4</sup>, Z<sup>5</sup> y A tienen los mismos significados tal y como se indicó anteriormente y Z<sup>6</sup> representa un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> o un átomo de halógeno.

El "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" representado por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> o la parte alquilo C<sub>1-6</sub> del "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>" representado por R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup>, Z<sup>3</sup> y Z<sup>6</sup> puede ser, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo,

## ES 2 330 090 T3

1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo o 1,2,2-trimetilpropilo. A excepción del grupo alquilo y de la parte alquilo del grupo alcoxi en las definiciones de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  y de la parte alquilo del grupo alcoxi en las definiciones de  $R^6$  y  $Z^3$ , preferentemente es un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , más preferentemente un grupo metilo o etilo y en particular un grupo metilo.

El grupo alquilo y la parte alquilo del grupo alcoxi {sic} en las definiciones de  $R^1$  y  $R^2$  son preferentemente un grupo metilo o etilo.

En la definición de  $R^3$ , el grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-5}$ , más preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-4}$  y aún más preferentemente un grupo etilo, propilo o isopropilo. En la definición de  $R^3$  la parte alquilo del grupo alcoxi es preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-4}$  y más preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-3}$ .

En la definición de  $R^6$  la parte alquilo del grupo alcoxi es preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-3}$  y más preferentemente un grupo metilo o etilo.

En la definición de  $R^9$ , el grupo alquilo es preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-5}$ , más preferentemente un grupo alquilo  $C_{2-4}$  y aún más preferentemente un grupo etilo, propilo, isobutilo, s-butilo o t-butilo. En la definición de  $R^9$  la parte alquilo del grupo alcoxi es preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-4}$ , más preferentemente un grupo metilo, etilo o butilo y en particular un grupo butilo.

En las definiciones de  $R^{10}$  y  $R^{11}$  el grupo alquilo y la parte alquilo del grupo alcoxi son preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-3}$ .

En la definición de  $Z^3$ , la parte alquilo del grupo alcoxi es preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-3}$ .

En las definiciones de  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$ ,  $Z^5$  y  $Z^6$ , el “átomo de halógeno” es por ejemplo un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor o de cloro y en particular un átomo de cloro.

En las definiciones de  $Z^1$  y  $Z^2$ , la parte alquilo  $C_{1-6}$  del “grupo halo-alquilo  $C_{1-6}$ ” es igual que en el caso del grupo alquilo  $C_{1-6}$  anterior y la parte de halógeno es igual que el átomo de halógeno indicado anteriormente. Ejemplos de éstos son el grupo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1,1-dicloroetilo y 1,2-dicloroetilo, prefiriéndose el grupo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 1-fluoroetilo y 1-cloroetilo y de forma aún más preferida el grupo trifluorometilo.

En las definiciones de  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $Z^3$ , la parte alquilo  $C_{1-6}$  del “grupo alquiltio  $C_{1-6}$ ” es igual que el grupo alquilo  $C_{1-6}$  indicado anteriormente y los ejemplos son metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, s-butiltio y t-butiltio.

Sin incluir la parte alquilo del grupo tioalquilo en las definiciones de  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $Z^3$ , se prefiere un grupo alquiltio  $C_{1-4}$ , más preferentemente el grupo metiltio o etiltio y en particular el grupo metiltio.

En relación con la parte alquilo del grupo tioalquilo en las definiciones de  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $Z^3$ , ésta es preferentemente un grupo alquilo  $C_{1-3}$ , siendo especialmente preferido el grupo metiltio.

En las definiciones de  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $Z^3$ , la parte alquilo  $C_{1-6}$  del “grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$  amino” es igual que el grupo alquilo  $C_{1-6}$  anterior, siendo ejemplos los grupos metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, metiletilamino, metilpropilamino, dietilamino, etilpropilamino y dipropilamino. Excepto en el caso de  $R^3$  y  $R^9$ , se prefiere el grupo metilamino, etilamino o dimetilamino, siendo especialmente preferido el grupo metilamino. En relación con el grupo mono- o di-alquilamino en las definiciones de  $R^3$  y  $R^9$ , se prefiere un grupo mono- o di-alquil  $C_{1-3}$  amino y de forma aún más preferida metilamino o dimetilamino.

$Z^3$  es preferentemente un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ , grupo alquiltio  $C_{1-4}$  o grupo hidroxilo, más preferentemente un grupo alcoxi  $C_{1-2}$ , grupo alquiltio  $C_{1-2}$  o grupo hidroxilo, siendo especialmente preferido un grupo hidroxilo.

En el caso de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I) o (VII) anterior, se pueden citar los siguientes compuestos preferentes.

1) Los compuestos en los que  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-2}$ ,

2) Los compuestos en los que  $R^1$  y  $R^2$  son átomos de hidrógeno,

3) Los compuestos en los que A es un grupo representado por la fórmula (II) (en la que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-5}$ , alquiltio  $C_{1-3}$  o mono- o di-alquil  $C_{1-3}$  amino y  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo nitro), un grupo representado por la fórmula (III) (en la que  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno de forma independiente un

## ES 2 330 090 T3

átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-2}$ ), un grupo de fórmula (IV) (en la que  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-2}$ ), un grupo de fórmula (V) (en la que  $R^9$  es un grupo alquilo  $C_{1-5}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  o alquiltio  $C_{1-4}$ ) o un grupo de fórmula (VI) (en la que  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-3}$ ),

5 4) Los compuestos en los que A es un grupo de fórmula (II) (en la que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-5}$ , alquiltio  $C_{1-3}$  o mono- o di-alquil  $C_{1-3}$  amino y  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo nitro), un grupo de fórmula (III) (en la que  $R^5$  es un átomo de hidrógeno y  $R^6$  es un grupo metilo o etilo), un grupo de fórmula (IV) (en la que  $R^7$  y  $R^8$  son átomos de hidrógeno), un grupo de fórmula (V) (en la que  $R^9$  es un grupo alquilo  $C_{1-5}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  o alquiltio  $C_{1-4}$ ) o un grupo de fórmula (VI) (en la que  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son átomos de hidrógeno),

15 5) Los compuestos en los que A es un grupo de fórmula (II) (en la que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-4}$  o un grupo amino y  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o un grupo nitro) o un grupo de fórmula (V) (en la que  $R^9$  es un grupo alquilo  $C_{2-4}$  o un grupo butoxi),

6) Los compuestos en los que A es un grupo de fórmula (II) (en la que  $R^3$  es un grupo etilo, propilo, isopropilo o amino y  $R^4$  es un átomo de hidrógeno o  $R^3$  es un átomo de hidrógeno y  $R^4$  es un grupo nitro) o un grupo de fórmula (V) (en la que  $R^9$  es un grupo alquilo  $C_{2-4}$ ),

20 7) Los compuestos en los que  $Z^1$  y  $Z^2$  son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, cloro o un grupo alquilo  $C_{1-2}$  en posición para-,

25  $Z^3$  es un grupo hidroxilo en posición meta- (en el caso del compuesto (I)), o el grupo hidroxilo en el anillo fenilo al que se une  $Z^1$  se encuentra en la posición meta- (en el caso del compuesto (VII)) y

$Z^4$  y  $Z^5$  son átomos de hidrógeno,

8) Los compuestos en los que  $Z^1$  y  $Z^2$  son cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo metilo en posición para-,

30  $Z^3$  es un grupo hidroxilo en posición meta- (en el caso del compuesto (I)), o el grupo hidroxilo en el anillo fenilo al que se une  $Z^1$  se encuentra en la posición meta- (en el caso del compuesto (VII)) y

$Z^4$  y  $Z^5$  son átomos de hidrógeno.

35 Tomando estos de forma conjunta, se prefieren por ejemplo las combinaciones de 2), 3) a 6) y 8). Entre estas combinaciones, se prefiere aún más la combinación de 2), 6) y 8).

Además, en el caso de los compuestos (VIII), se pueden citar

40 1) los compuestos en los que  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-2}$ ,

45 2) los compuestos en los que  $R^1$  y  $R^2$  son átomos de hidrógeno,

3) los compuestos en los que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-5}$ , alquiltio  $C_{1-3}$ , mono- o di-alquil  $C_{1-3}$  amino o un grupo amino,

50 4) los compuestos en los que  $R^3$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-4}$  o un grupo amino,

5) los compuestos en los que  $R^3$  es un grupo etilo, propilo, isopropilo o amino,

6) los compuestos en los que  $Z^6$  es un grupo alcoxi  $C_{1-4}$ , un átomo de flúor o de cloro y

55 7) los compuestos en los que  $Z^6$  es un grupo metoxi, etoxi o un átomo de cloro.

Tomando estos de forma conjunta, se prefieren por ejemplo las combinaciones de 2), 3) a 5) y 7). Entre estas combinaciones, se prefiere aún más la combinación de 2), 5) y 7).

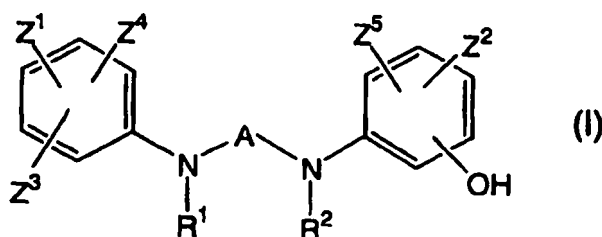
60 Los compuestos de la presente invención de fórmula general (I), (VII) u (VIII) poseen dentro de la misma molécula un grupo fenólico hidroxilo, que es un grupo débilmente ácido y un grupo amino o un grupo alquilamino, etc, que es un grupo débilmente básico, de manera que forman sales fisiológicamente permitidas cuando reaccionan con una base o con un ácido relativamente fuertes. Ejemplos de dichas sales son las sales con una base, tales como las sales de metal alcalino como la sal de litio, sal de sodio y sal de potasio, sales de metales alcalinotérreos como la sal de magnesio, sal de calcio y sal de bario y las sales de aminoácidos como la sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, sal de ácido glutámico y sal de ácido aspártico. Se prefieren las sales de metales alcalinos (en particular la sal de sodio).

Además, ejemplos de sales con un ácido son sales de ácido mineral como sales de halohidrato tales como el clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato, el nitrato, perclorato, sulfato, fosfato y carbonato, sales de ácido sulfónico como el metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato y toluenosulfonato y las sales de ácido carboxílico tales como acetato, fumarato y maleato. Se prefieren el clorhidrato, nitrato, sulfato y fosfato.

Además, en el caso de que los compuestos de la presente invención y sus sales farmacéuticamente permitidas formen solvatos (tales como hidratos), entonces éstos también se incluyen dentro del alcance de la invención.

Así, la invención da a conocer además el uso de un derivado de heteroarilo que contiene nitrógeno de fórmula (VII) u (VIII) o una sal farmacéuticamente permitida del mismo para la fabricación de un medicamento para la prevención o la cura de la enfermedad de Alzheimer.

Un aspecto adicional de la invención da a conocer una composición farmacéutica *caracterizada porque* contiene como ingrediente activo, como mínimo, un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno representado por la siguiente fórmula general (I)



en la que

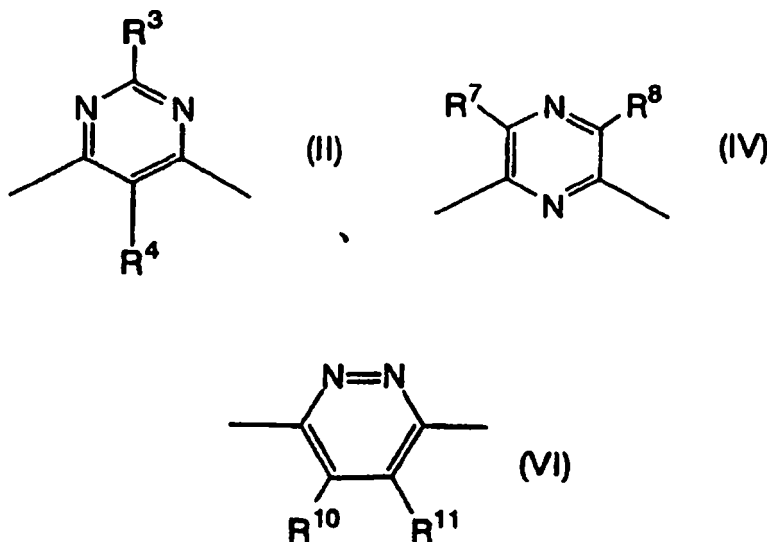
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo halo-alquilo C<sub>1-6</sub> o un átomo de halógeno,

Z<sup>3</sup> representa un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino, grupo hidroxilo o un átomo de halógeno,

Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y

A representa un grupo de fórmula (II) a (VI) mostrado a continuación



en las que

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino o grupo hidroxilo,

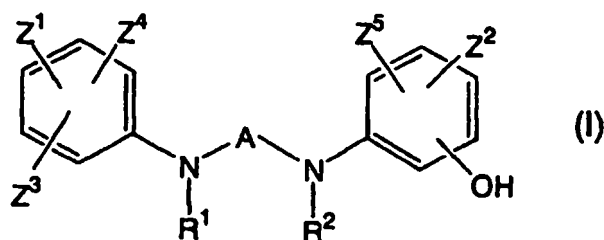
R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro,

## ES 2 330 090 T3

$R^7$  y  $R^8$  representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo  $C_{1-6}$ , grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , grupo mercapto, grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , grupo amino o grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$  amino, y

$R^{10}$  y  $R^{11}$  representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo  $C_{1-6}$ , grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , grupo alquiltio  $C_{1-6}$  o grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$  amino, o una sal farmacéuticamente permitida de los mismos.

La presente invención da a conocer además un compuesto de heteroarilo que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente permitida del mismo para su uso en el tratamiento de la amiloidosis *caracterizado porque* el compuesto es de fórmula general (I)



en la que

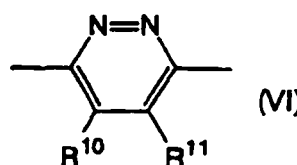
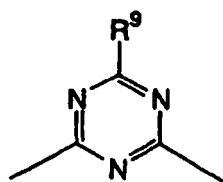
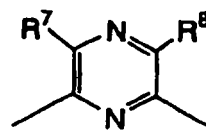
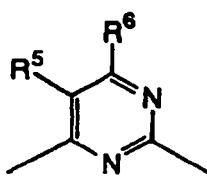
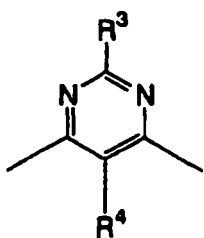
$R^1$  y  $R^2$  representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,

$Z^1$  y  $Z^2$  representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo  $C_{1-6}$ , grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , grupo halo-alquilo  $C_{1-6}$  o un átomo de halógeno,

$Z^3$  representa un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , grupo mercapto, grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , grupo amino, grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$  amino, grupo hidroxilo o un átomo de halógeno,

$Z^4$  y  $Z^5$  representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y

A representa un grupo de fórmula (II) a (VI) mostrado a continuación



en las que

$R^3$  representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo  $C_{1-6}$ , grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , grupo mercapto, grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , grupo amino, grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$  amino o grupo hidroxilo,

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro,

## ES 2 330 090 T3

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino o grupo hidroxilo,

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino o grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino,

R<sup>9</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino o grupo hidroxilo y

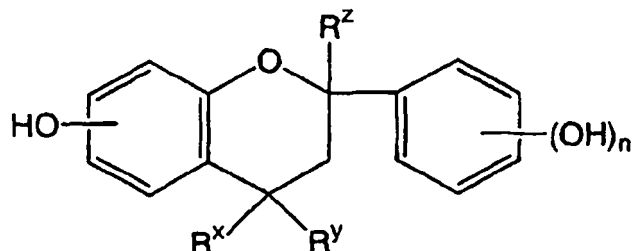
R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> o grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino.

Preferentemente, la amiloidosis se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, diabetes de tipo 2, amiloidosis inmunoglobulínica, amiloidosis reactiva, amiloidosis familiar, amiloidosis relacionada con la diálisis, amiloidosis senil, amiloidosis cerebrovascular, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalitis espongiforme bovina (EEB), tembladera, carcinoma medular de tiroides, insulinoma, amiloidosis auricular localizada, amiloidosis cutánea y amiloidosis nodular localizada.

Las Tablas 1 a 5 mostradas a continuación proporcionan ejemplos específicos de compuestos preferidos representados mediante las fórmulas generales antes citadas (I), (VII) u (VIII). Los compuestos mostrados en las Tablas 1 a 5 tienen las fórmulas representadas por (1) a (5), respectivamente.

En relación con las abreviaturas empleadas a continuación, Me significa grupo metilo, Et significa grupo etilo, Pr significa grupo propilo, iPr significa grupo isopropilo, Bu significa grupo butilo, iBu significa grupo isobutilo, sBu significa grupo s-butilo, tBu significa grupo t-butilo, Pn grupo pentilo y Hx significa grupo hexilo.

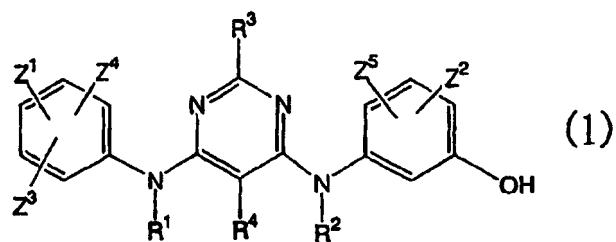
Los compuestos con la siguiente fórmula general



[en la que R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> (preferentemente R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; más preferentemente R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> son grupos metilo) y n es 1 ó 2 (preferentemente 2)] son compuestos conocidos (véase, por ejemplo, el documento JP-A-5-32654) y poseen una excelente acción en la inhibición de la disminución de la capacidad de reducción de MTT y en la inhibición del empeoramiento de la LTP en el hipocampo y son valiosos como agentes profilácticos o como remedios para la enfermedad de Alzheimer.

ES 2 330 090 T3

TABLA 1



15

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
ejemplificado									
N <sup>o</sup>									
1-1	H	H	H	H	H	H	3-OH	H	H
1-2	H	H	Me	H	H	H	3-OH	H	H
1-3	H	H	Et	H	H	H	3-OH	H	H
1-4	H	H	Pr	H	H	H	3-OH	H	H
1-5	H	H	iPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-6	H	H	Bu	H	H	H	3-OH	H	H
1-7	H	H	iBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-8	H	H	sBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-9	H	H	tBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-10	H	H	OH	H	H	H	3-OH	H	H
1-11	H	H	OMe	H	H	H	3-OH	H	H
1-12	H	H	OEt	H	H	H	3-OH	H	H
1-13	H	H	OPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-14	H	H	OiPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-15	H	H	OBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-16	H	H	OiBu	H	H	H	3-OH	H	H

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 330 090 T3

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
5 ejemplificado Nº									
1-17	H	H	OsBu	H	H	H	3-OH	H	H
10 1-18	H	H	OtBu	H	H	H	3-OH	H	H
1-19	H	H	SH	H	H	H	3-OH	H	H
1-20	H	H	SMe	H	H	H	3-OH	H	H
15 1-21	H	H	SEt	H	H	H	3-OH	H	H
1-22	H	H	NH <sub>2</sub>	H	H	H	3-OH	H	H
1-23	H	H	NHMe	H	H	H	3-OH	H	H
20 1-24	H	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	3-OH	H	H
1-25	H	H	NMeEt	H	H	H	3-OH	H	H
25 1-26	H	H	NEt <sub>2</sub>	H	H	H	3-OH	H	H
1-27	H	Me	H	H	H	H	3-OH	H	H
1-28	Me	Me	H	H	H	H	3-OH	H	H
30 1-29	H	Me	Me	H	H	H	3-OH	H	H
1-30	H	Et	Me	H	H	H	3-OH	H	H
1-31	Me	Me	Me	H	H	H	3-OH	H	H
35 1-32	H	Me	Et	H	H	H	3-OH	H	H
1-33	H	Et	Et	H	H	H	3-OH	H	H
1-34	Me	Me	Et	H	H	H	3-OH	H	H
40 1-35	Et	Et	Et	H	H	H	3-OH	H	H
1-36	H	Me	Pr	H	H	H	3-OH	H	H
1-37	H	Et	Pr	H	H	H	3-OH	H	H
45 1-38	Me	Me	Pr	H	H	H	3-OH	H	H
1-39	Et	Et	Pr	H	H	H	3-OH	H	H
1-40	H	Me	iPr	H	H	H	3-OH	H	H
50 1-41	H	Et	iPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-42	Me	Me	iPr	H	H	H	3-OH	H	H
55 1-43	Et	Et	iPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-44	H	Me	Bu	H	H	H	3-OH	H	H
1-45	H	Et	Bu	H	H	H	3-OH	H	H
60 1-46	Me	Me	Bu	H	H	H	3-OH	H	H
1-47	Et	Et	Bu	H	H	H	3-OH	H	H
1-48	H	Me	iBu	H	H	H	3-OH	H	H

65

ES 2 330 090 T3

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
5 ejemplificado N°									
	Me	Me	iBu	H	H	H	3-OH	H	H
10	H	Me	sBu	H	H	H	3-OH	H	H
	Me	Me	sBu	H	H	H	3-OH	H	H
	H	Me	tBu	H	H	H	3-OH	H	H
15	Me	Me	tBu	H	H	H	3-OH	H	H
	H	Me	OH	H	H	H	3-OH	H	H
	Me	Me	OH	H	H	H	3-OH	H	H
20	H	Me	OMe	H	H	H	3-OH	H	H
	Me	Me	OMe	H	H	H	3-OH	H	H
	H	Me	OEt	H	H	H	3-OH	H	H
25	Me	Me	OEt	H	H	H	3-OH	H	H
	H	Me	OPr	H	H	H	3-OH	H	H
	Me	Me	OPr	H	H	H	3-OH	H	H
30	H	Me	OiPr	H	H	H	3-OH	H	H
	Me	Me	OiPr	H	H	H	3-OH	H	H
35	H	Me	SH	H	H	H	3-OH	H	H
	H	Et	SH	H	H	H	3-OH	H	H
	Me	Me	SH	H	H	H	3-OH	H	H
40	Et	Et	SH	H	H	H	3-OH	H	H
	H	Me	SMe	H	H	H	3-OH	H	H
	H	Et	SMe	H	H	H	3-OH	H	H
45	Me	Me	SMe	H	H	H	3-OH	H	H
	Et	Et	SMe	H	H	H	3-OH	H	H
	H	Me	SEt	H	H	H	3-OH	H	H
50	Me	Me	SEt	H	H	H	3-OH	H	H
	H	Me	NH <sub>2</sub>	H	H	H	3-OH	H	H
	H	Et	NH <sub>2</sub>	H	H	H	3-OH	H	H
55	Me	Me	NH <sub>2</sub>	H	H	H	3-OH	H	H
	Et	Et	NH <sub>2</sub>	H	H	H	3-OH	H	H
	H	Me	NHMe	H	H	H	3-OH	H	H
60	Me	Me	NHMe	H	H	H	3-OH	H	H
	H	Me	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	3-OH	H	H
65									

ES 2 330 090 T3

	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
5	ejemplificado									
	N <sup>o</sup>									
	1-81	Me	Me	NMe <sub>2</sub>	H	H	H	3-OH	H	H
10	1-82	H	Me	NMeEt	H	H	H	3-OH	H	H
	1-83	Me	Me	NMeEt	H	H	H	3-OH	H	H
	1-84	H	Me	NEt <sub>2</sub>	H	H	H	3-OH	H	H
15	1-85	Me	Me	NEt <sub>2</sub>	H	H	H	3-OH	H	H
	1-86	H	H	H	H	2-Me	2-Me	3-OH	H	H
	1-87	H	H	H	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
20	1-88	H	H	H	H	4-OMe	4-OMe	3-OH	H	H
	1-89	H	H	Me	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	1-90	H	H	Me	H	5-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	3-OH	H	H
25	1-91	H	H	Et	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	1-92	H	H	Pr	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
30	1-93	H	H	iPr	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	1-94	H	H	Bu	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	1-95	H	H	iBu	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
35	1-96	H	H	sBu	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	1-97	H	H	tBu	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	1-98	H	H	OH	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
40	1-99	H	H	SH	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	1-100	H	H	SMe	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	1-101	H	H	SEt	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
45	1-102	H	H	NH <sub>2</sub>	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	1-103	H	H	NHMe	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	1-104	H	H	NMe <sub>2</sub>	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
50	1-105	H	H	NMeEt	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	1-106	H	H	NEt <sub>2</sub>	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
55	1-107	H	H	H	H	H	H	3-OMe	H	H
	1-108	H	H	Me	H	H	H	3-OMe	H	H
	1-109	H	H	Et	H	H	H	3-OMe	H	H
60	1-110	H	H	Pr	H	H	H	3-OMe	H	H
	1-111	H	H	iPr	H	H	H	3-OMe	H	H
	1-112	H	H	Bu	H	H	H	3-OMe	H	H

65

ES 2 330 090 T3

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>	
ejemplificado										
N <sup>o</sup>										
5	1-113	H	H	OH	H	H	H	3-OMe	H	H
10	1-114	H	H	H	H	H	H	3-OEt	H	H
	1-115	H	H	Me	H	H	H	3-OEt	H	H
	1-116	H	H	Et	H	H	H	3-OEt	H	H
15	1-117	H	H	Pr	H	H	H	3-OEt	H	H
	1-118	H	H	iPr	H	H	H	3-OEt	H	H
	1-119	H	H	Bu	H	H	H	3-OEt	H	H
20	1-120	H	H	H	H	H	H	3-OPr	H	H
	1-121	H	H	Me	H	H	H	3-OPr	H	H
	1-122	H	H	Et	H	H	H	3-OPr	H	H
25	1-123	H	H	Pr	H	H	H	3-OPr	H	H
	1-124	H	H	iPr	H	H	H	3-OPr	H	H
	1-125	H	H	Bu	H	H	H	3-OPr	H	H
30	1-126	H	H	OH	H	H	H	3-OPr	H	H
	1-127	H	H	H	H	H	H	3-SH	H	H
35	1-128	H	H	Me	H	H	H	3-SH	H	H
	1-129	H	H	Et	H	H	H	3-SH	H	H
	1-130	H	H	Pr	H	H	H	3-SH	H	H
40	1-131	H	H	iPr	H	H	H	3-SH	H	H
	1-132	H	H	Bu	H	H	H	3-SH	H	H
	1-133	H	H	OH	H	H	H	3-SH	H	H
45	1-134	H	H	H	H	H	H	3-SMe	H	H
	1-135	H	H	Me	H	H	H	3-SMe	H	H
	1-136	H	H	Et	H	H	H	3-SMe	H	H
50	1-137	H	H	Pr	H	H	H	3-SMe	H	H
	1-138	H	H	iPr	H	H	H	3-SMe	H	H
	1-139	H	H	Bu	H	H	H	3-SMe	H	H
55	1-140	H	H	OH	H	H	H	3-SMe	H	H
	1-141	H	H	Et	H	H	H	3-SEt	H	H
	1-142	H	H	Pr	H	H	H	3-SEt	H	H
60	1-143	H	H	OH	H	H	H	3-SEt	H	H
	1-144	H	H	Et	H	H	H	3-SPr	H	H

65

ES 2 330 090 T3

	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
5	ejemplificado									
	N <sup>o</sup>									
	1-145	H	H	Pr	H	H	H	3-SPr	H	H
10	1-146	H	H	OH	H	H	H	3-SPr	H	H
	1-147	H	H	H	H	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
	1-148	H	H	Me	H	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
15	1-149	H	H	Et	H	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
	1-150	H	H	Pr	H	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
	1-151	H	H	OH	H	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
20	1-152	H	H	Et	H	H	H	3-NHMe	H	H
	1-153	H	H	Pr	H	H	H	3-NHMe	H	H
	1-154	H	H	OH	H	H	H	3-NHMe	H	H
25	1-155	H	H	Et	H	H	H	3-NHEt	H	H
	1-156	H	H	Pr	H	H	H	3-NHEt	H	H
	1-157	H	H	OH	H	H	H	3-NHEt	H	H
30	1-158	H	H	H	H	H	H	3-F	H	H
	1-159	H	H	H	H	H	H	3-Cl	H	H
35	1-160	H	H	Me	H	H	H	3-F	H	H
	1-161	H	H	Me	H	H	H	3-Cl	H	H
	1-162	H	H	Pr	H	H	H	3-F	H	H
40	1-163	H	H	Pr	H	H	H	3-Cl	H	H
	1-164	H	H	iPr	H	H	H	3-F	H	H
	1-165	H	H	iPr	H	H	H	3-Cl	H	H
45	1-166	H	H	Bu	H	H	H	3-F	H	H
	1-167	H	H	Bu	H	H	H	3-Cl	H	H
	1-168	H	H	OH	H	H	H	3-Cl	H	H
50	1-169	H	H	H	H	4-F	4-F	3-OH	6-F	6-F
	1-170	H	H	H	H	4-Cl	4-Cl	3-OH	6-Cl	6-Cl
	1-171	H	H	Me	H	4-F	4-F	3-OH	6-F	6-F
55	1-172	H	H	Me	H	4-Cl	4-Cl	3-OH	6-Cl	6-Cl
	1-173	H	H	H	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	1-174	H	Me	H	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
60	1-175	H	Et	H	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	1-176	Me	Me	H	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H

65

ES 2 330 090 T3

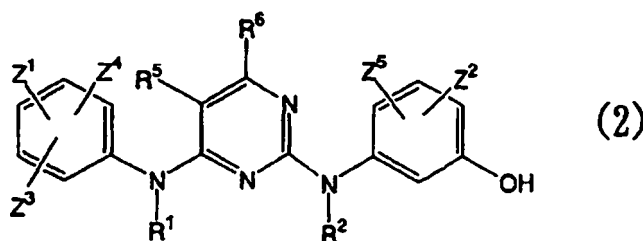
Compuesto ejemplificado N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>	
5	1-177	Et	Et	H	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
10	1-178	H	H	Me	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	1-179	H	H	Et	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	1-180	H	H	Pr	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
15	1-181	H	H	iPr	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	1-182	H	H	Bu	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	1-183	H	H	OR	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
20	1-184	H	H	OMe	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	1-185	H	H	OEt	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	1-186	H	H	OPr	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
25	1-187	H	H	OiPr	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	1-188	H	H	OBu	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	1-189	H	H	SH	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
30	1-190	H	H	SMe	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	1-191	H	H	SEt	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	1-192	H	H	NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
35	1-193	H	H	NHMe	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	1-194	H	H	NMe <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
40	1-195	H	H	NMeEt	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	1-196	H	H	NEt <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	H	3-OR	H	H
	1-197	H	H	Pn	H	H	H	3-OH	H	H
45	1-198	H	H	3-MeBu	H	H	H	3-OH	H	H
	1-199	H	H	Hx	H	H	H	3-OH	H	H
	1-200	H	H	H	H	H	H	3-NHMe	H	H
50	1-201	H	H	Me	H	H	H	3-NHMe	H	H
	1-202	H	H	H	H	H	H	3-NHEt	H	H
	1-203	H	H	Me	H	H	H	3-NHEt	H	H
55	1-204	H	H	Et	H	H	H	3-F	H	H
	1-205	H	H	Et	H	H	H	3-Cl	H	H
	1-206	H	H	SPr	H	H	H	3-OH	H	H
60	1-207	H	H	SiPr	H	H	H	3-OH	H	H
	1-208	H	Me	SPr	H	H	H	3-OH	H	H

65

ES 2 330 090 T3

Compuesto ejemplificado	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
5 N°									
1-209	H	Et	SPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-210	Me	Me	SPr	H	H	H	3-OH	H	H
10 1-211	Et	Et	SPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-212	H	Me	SiPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-213	H	Et	SiPr	H	H	H	3-OH	H	H
15 1-214	Me	Me	SiPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-215	Et	Et	SiPr	H	H	H	3-OH	H	H
1-216	H	H	OH	H	H	H	3-OEt	H	H
20 1-217	H	H	H	H	H	H	3-OiPr	H	H
1-218	H	H	Me	H	H	H	3-OiPr	H	H
25 1-219	H	H	Et	H	H	H	3-OiPr	H	H
1-220	H	H	Pr	H	H	H	3-OiPr	H	H
1-221	H	H	iPr	H	H	H	3-OiPr	H	H
30 1-222	H	H	Bu	H	H	H	3-OiPr	H	H
1-223	H	H	OH	H	H	H	3-OiPr	H	H

TABLA 2



Compuesto ejemplificado	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
50 N°									
2-1	H	H	H	H	H	H	3-OH	H	H
2-2	H	Me	H	H	H	H	3-OH	H	H
2-3	H	Et	H	H	H	H	3-OH	H	H
2-4	Me	Me	H	H	H	H	3-OH	H	H
65 2-5	Et	Et	H	H	H	H	3-OH	H	H
2-6	H	H	H	Me	H	H	3-OH	H	H

ES 2 330 090 T3

Compuesto ejemplificado Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>	
5	2-7	H	Me	H	Me	H	H	3-OH	H	H
10	2-8	H	Et	H	Me	H	H	3-OH	H	H
	2-9	Me	Me	H	Me	H	H	3-OH	H	H
	2-10	Et	Et	H	Me	H	H	3-OH	H	H
15	2-11	H	H	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
	2-12	H	Me	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
	2-13	H	Et	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
20	2-14	Me	Me	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
	2-15	Et	Et	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
25	2-16	H	H	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
	2-17	H	Me	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
	2-18	H	Et	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
30	2-19	Me	Me	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
	2-20	Et	Et	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
	2-21	H	H	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
35	2-22	H	Me	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
	2-23	H	Et	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
	2-24	Me	Me	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
40	2-25	Et	Et	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
	2-26	H	H	H	OH	H	H	3-OH	H	H
	2-27	H	Me	H	OH	H	H	3-OH	H	H
45	2-28	H	Et	H	OH	H	H	3-OH	H	H
	2-29	Me	Me	H	OR	H	H	3-OH	H	H
	2-30	Et	Et	H	OH	H	H	3-OH	H	H
50	2-31	H	H	H	OMe	H	H	3-OH	H	H
	2-32	H	Me	H	OMe	H	H	3-OH	H	H
55	2-33	H	Et	H	OMe	H	H	3-OH	H	H
	2-34	Me	Me	H	OMe	H	H	3-OH	H	H
	2-35	Et	Et	H	OMe	H	H	3-OH	H	H
60	2-36	H	H	H	OEt	H	H	3-OH	H	H
	2-37	H	Me	H	OEt	H	H	3-OH	H	H
	2-38	H	Et	H	OEt	H	H	3-OH	H	H

65

## ES 2 330 090 T3

	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
5	ejemplificado									
	N <sup>o</sup>									
	2-39	Me	Me	H	OEt	H	H	3-OH	H	H
10	2-40	Et	Et	H	OEt	H	H	3-OH	H	H
	2-41	H	H	H	OPr	H	H	3-OH	H	H
	2-42	H	Me	H	OPr	H	H	3-OH	H	H
15	2-43	H	Et	H	OPr	H	H	3-OH	H	H
	2-44	Me	Me	H	OPr	H	H	3-OH	H	H
	2-45	Et	Et	H	OPr	H	H	3-OH	H	H
20	2-46	H	H	H	OiPr	H	H	3-OH	H	H
	2-47	H	Me	H	OiPr	H	H	3-OH	H	H
	2-48	H	Et	H	OiPr	H	H	3-OH	H	H
25	2-49	Me	Me	H	OiPr	H	H	3-OH	H	H
	2-50	Et	Et	H	OiPr	H	H	3-OH	H	H
30	2-51	H	H	H	SH	H	H	3-OH	H	H
	2-52	H	Me	H	SH	H	H	3-OH	H	H
	2-53	H	Et	H	SH	H	H	3-OH	H	H
35	2-54	Me	Me	H	SH	H	H	3-OH	H	H
	2-55	Et	Et	H	SH	H	H	3-OH	H	H
	2-56	H	H	H	SMe	H	H	3-OH	H	H
40	2-57	H	Me	H	SMe	H	H	3-OH	H	H
	2-58	H	Et	H	SMe	H	H	3-OH	H	H
	2-59	Me	Me	H	SMe	H	H	3-OH	H	H
45	2-60	Et	Et	H	SMe	H	H	3-OH	H	H
	2-61	H	H	H	SEt	H	H	3-OH	H	H
	2-62	H	Me	H	SEt	H	H	3-OH	H	H
50	2-63	H	Et	H	SEt	H	H	3-OH	H	H
	2-64	Me	Me	H	SEt	H	H	3-OH	H	H
	2-65	Et	Et	H	SEt	H	H	3-OH	H	H
55	2-66	H	H	H	SPr	H	H	3-OH	H	H
	2-67	H	Me	H	SPr	H	H	3-OH	H	H
60	2-68	H	Et	H	SPr	H	H	3-OH	H	H
	2-69	Me	Me	H	SPr	H	H	3-OH	H	H
	2-70	Et	Et	H	SPr	H	H	3-OH	H	H

65

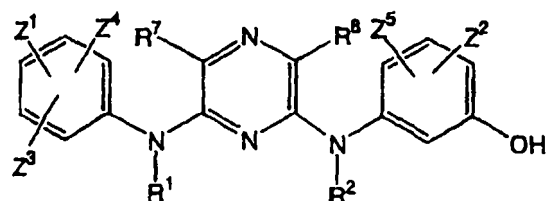
ES 2 330 090 T3

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
ejemplificado									
N <sup>o</sup>									
2-71	H	H	H	SiPr	H	H	3-OH	H	H
2-72	H	Me	H	SiPr	H	H	3-OH	H	H
2-73	H	Et	H	SiPr	H	H	3-OH	H	H
2-74	Me	Me	H	SiPr	H	H	3-OH	H	H
2-75	Et	Et	H	SiPr	H	H	3-OH	H	H
2-76	H	H	H	NH <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
2-77	H	Me	H	NH <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
2-78	H	Et	H	NH <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
2-79	Me	Me	H	NH <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
2-80	Et	Et	H	NH <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
2-81	H	H	H	NHMe	H	H	3-OH	H	H
2-82	H	Me	H	NHMe	H	H	3-OH	H	H
2-83	H	Et	H	NHMe	H	H	3-OH	H	H
2-84	Me	Me	H	NHMe	H	H	3-OH	H	H
2-85	Et	Et	H	NHMe	H	H	3-OH	H	H
2-86	H	H	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
2-87	H	Me	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
2-88	H	Et	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
2-89	Me	Me	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
2-90	Et	Et	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
2-91	H	H	H	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
2-92	H	Me	H	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
2-93	H	Et	H	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
2-94	Me	Me	H	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
2-95	Et	Et	H	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
2-96	H	H	H	NEt <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
2-97	H	Me	H	NEt <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
2-98	H	Et	H	NEt <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
2-99	Me	Me	H	NEt <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
2-100	Et	Et	H	NEt <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
2-101	H	H	H	H	2-Me	2-Me	3-OH	H	H
2-102	H	H	H	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H

ES 2 330 090 T3

Compuesto ejemplificado N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
2-103	H	H	H	Me	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
2-104	H	H	H	Et	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
2-105	H	H	Me	Me	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
2-106	H	H	Et	Et	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
2-107	H	H	H	NHET	H	H	3-OH	H	H
2-108	H	Me	H	NHET	H	H	3-OH	H	H
2-109	H	Et	H	NHET	H	H	3-OH	H	H
2-110	Me	Me	H	NHET	H	H	3-OH	H	H
2-111	Et	Et	H	NHET	H	H	3-OH	H	H

TABLA 3



Compuesto ejemplificado número	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
3-1	H	H	H	H	H	H	3-OH	H	H
3-2	H	Me	H	H	H	H	3-OH	H	H
3-3	H	Et	H	H	H	H	3-OH	H	H

ES 2 330 090 T3

	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
5	ejemplificado									
	número									
	3-4	Me	Me	H	H	H	H	3-OH	H	H
10	3-5	Et	Et	H	H	H	H	3-OH	H	H
	3-6	H	H	Me	H	H	H	3-OH	H	H
	3-7	H	Me	Me	H	H	H	3-OH	H	H
15	3-8	H	Et	Me	H	H	H	3-OH	H	H
	3-9	Me	Me	Me	H	H	H	3-OH	H	H
	3-10	Et	Et	Me	H	H	H	3-OH	H	H
20	3-11	H	H	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
	3-12	H	Me	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
25	3-13	H	Et	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
	3-14	Me	Me	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
	3-15	Et	Et	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
30	3-16	H	H	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
	3-17	H	Me	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
	3-18	H	Et	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
35	3-19	Me	Me	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
	3-20	Et	Et	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
	3-21	H	H	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
40	3-22	H	Me	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
	3-23	H	Et	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
	3-24	Me	Me	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
45	3-25	Et	Et	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
	3-26	H	H	H	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	3-27	H	H	H	Me	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
50	3-28	H	H	Me	Me	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	3-29	H	H	Me	Et	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
55	3-30	H	H	Et	Et	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	3-31	H	H	H	H	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
	3-32	H	H	H	Me	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
60	3-33	H	H	Me	Me	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
	3-34	H	H	Me	Et	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
	3-35	H	H	Et	Et	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
65										

# ES 2 330 090 T3

5 ejemplificado número	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
	3-36	H	H	H	H	H	H	3-OMe	H	H
10	3-37	H	H	H	H	H	H	3-OEt	H	H
	3-38	H	H	H	H	H	H	3-OPr	H	H
	3-39	H	H	H	H	H	H	3-SH	H	H
15	3-40	H	H	H	H	H	H	3-SMe	H	H
	3-41	H	H	H	H	H	H	3-SEt	H	H
	3-42	H	H	H	H	H	H	3-SPr	H	H
20	3-43	H	H	H	H	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
	3-44	H	H	H	H	H	H	3-OiPr	H	H

25

30

35

40

45

50

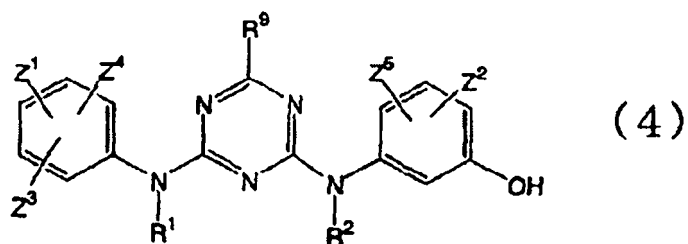
55

60

65

ES 2 330 090 T3

TABLA 4



15

Compuesto ejemplificado N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>9</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>6</sup>
20 4-1	H	H	Me	H	H	3-OH	H	H
4-2	H	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
4-3	H	Et	Me	H	H	3-OH	H	H
25 4-4	Me	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
4-5	Et	Et	Me	H	H	3-OH	H	H
4-6	H	H	Et	H	H	3-OH	H	H
4-7	H	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
30 4-8	H	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
4-9	Me	Me	Et	H	H	3-OH	H	H
4-10	Et	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
35 4-11	H	H	Pr	H	H	3-OH	H	H
4-12	H	Me	Pr	H	H	3-OH	H	H
4-13	H	Et	Pr	H	H	3-OH	H	H
40 4-14	Me	Me	Pr	H	H	3-OH	H	H
4-15	Et	Et	Pr	H	H	3-OH	H	H
4-16	H	H	iPr	H	H	3-OH	H	H
45 4-17	H	Me	iPr	H	H	3-OH	H	H
4-18	H	Et	iPr	H	H	3-OH	H	H
4-19	Me	Me	iPr	H	H	3-OH	H	H
4-20	Et	Et	iPr	H	H	3-OH	H	H
50 4-21	H	H	Bu	H	H	3-OH	H	H
4-22	H	Me	Bu	H	H	3-OH	H	H
4-23	H	Et	Bu	H	H	3-OH	H	H
4-24	Me	Me	Bu	H	H	3-OH	H	H
55 4-25	Et	Et	Bu	H	H	3-OH	H	H
4-26	H	H	iBu	H	H	3-OH	H	H
4-27	H	Me	iBu	H	H	3-OH	H	H
60 4-28	H	Et	iBu	H	H	3-OH	H	H
4-29	Me	Me	iBu	H	H	3-OH	H	H
4-30	Et	Et	iBu	H	H	3-OH	H	H
4-31	H	H	sBu	H	H	3-OH	H	H
65 4-32	H	Me	sBu	H	H	3-OH	H	H

ES 2 330 090 T3

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>9</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>6</sup>	
ejemplificado									
N <sup>o</sup>									
5	4-33	H	Et	sBu	H	H	3-OH	H	H
10	4-34	Me	Me	sBu	H	H	3-OH	H	H
	4-35	Et	Et	sBu	H	H	3-OH	H	H
	4-36	H	H	tBu	H	H	3-OH	H	H
15	4-37	H	Me	tBu	H	H	3-OH	H	H
	4-38	H	Et	tBu	H	H	3-OH	H	H
	4-39	Me	Me	tBu	H	H	3-OH	H	H
20	4-40	Et	Et	tBu	H	H	3-OH	H	H
	4-41	H	H	Pn	H	H	3-OH	H	H
	4-42	H	Me	Pn	H	H	3-OH	H	H
25	4-43	H	Et	Pn	H	H	3-OH	H	H
	4-44	Me	Me	Pn	H	H	3-OH	H	H
	4-45	Et	Et	Pn	H	H	3-OH	H	H
30	4-46	H	H	3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
	4-47	H	Me	3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
	4-48	H	Et	3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
35	4-49	Me	Me	3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
	4-50	Et	Et	3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
40	4-51	H	H	Hx	H	H	3-OH	H	H
	4-52	H	Me	Hx	H	H	3-OH	H	H
	4-53	H	Et	Hx	H	H	3-OH	H	H
45	4-54	Me	Me	Hx	H	H	3-OH	H	H
	4-55	Et	Et	Hx	H	H	3-OH	H	H
	4-56	H	H	OH	H	H	3-OH	H	H
50	4-57	H	Me	OH	H	H	3-OH	H	H
	4-58	H	Et	OH	H	H	3-OH	H	H
	4-59	Me	Me	OH	H	H	3-OH	H	H
55	4-60	Et	Et	OH	H	H	3-OH	H	H
	4-61	H	H	OMe	H	H	3-OH	H	H
	4-62	H	Me	OMe	H	H	3-OH	H	H
60	4-63	H	Et	OMe	H	H	3-OH	H	H
	4-64	Me	Me	OMe	H	H	3-OH	H	H

65

ES 2 330 090 T3

Compuesto ejemplificado N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>6</sup>	
5	4-65	Et	Et	OMe	H	H	3-OH	H	H
10	4-66	H	H	OEt	H	H	3-OH	H	H
	4-67	H	Me	OEt	H	H	3-OH	H	H
	4-68	H	Et	OEt	H	H	3-OH	H	H
15	4-69	Me	Me	OEt	H	H	3-OH	H	H
	4-70	Et	Et	OEt	H	H	3-OH	H	H
	4-71	H	H	OPr	H	H	3-OH	H	H
20	4-72	H	Me	OPr	H	H	3-OH	H	H
	4-73	H	Et	OPr	H	H	3-OH	H	H
	4-74	Me	Me	OPr	H	H	3-OH	H	H
25	4-75	Et	Et	OPr	H	H	3-OH	H	H
	4-76	H	H	OiPr	H	H	3-OH	H	H
	4-77	H	Me	OiPr	H	H	3-OH	H	H
30	4-78	H	Et	OiPr	H	H	3-OH	H	H
	4-79	Me	Me	OiPr	H	H	3-OH	H	H
35	4-80	Et	Et	OiPr	H	H	3-OH	H	H
	4-81	H	H	OBu	H	H	3-OH	H	H
	4-82	H	Me	OBu	H	H	3-OH	H	H
40	4-83	H	Et	OBu	H	H	3-OH	H	H
	4-84	Me	Me	OBu	H	H	3-OH	H	H
	4-85	Et	Et	OBu	H	H	3-OH	H	H
45	4-86	H	H	OiBu	H	H	3-OH	H	H
	4-87	H	Me	OiBu	H	H	3-OH	H	H
	4-88	H	Et	OiBu	H	H	3-OH	H	H
50	4-89	Me	Me	OiBu	H	H	3-OH	H	H
	4-90	Et	Et	OiBu	H	H	3-OH	H	H
	4-91	H	H	OsBu	H	H	3-OH	H	H
55	4-92	H	Me	OsBu	H	H	3-OH	H	H
	4-93	H	Et	OsBu	H	H	3-OH	H	H
	4-94	Me	Me	OsBu	H	H	3-OH	H	H
60	4-95	Et	Et	OsBu	H	H	3-OH	H	H
	4-96	H	H	OtBu	H	H	3-OH	H	H
65									

ES 2 330 090 T3

Compuesto ejemplificado Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>6</sup>
4-97	H	Me	OtBu	H	H	3-OH	H	H
4-98	H	Et	OtBu	H	H	3-OH	H	H
4-99	Me	Me	OtBu	H	H	3-OH	H	H
4-100	Et	Et	OtBu	H	H	3-OH	H	H
4-101	H	H	OPn	H	H	3-OH	H	H
4-102	H	Me	OPn	H	H	3-OH	H	H
4-103	H	Et	OPn	H	H	3-OH	H	H
4-104	Me	Me	OPn	H	H	3-OH	H	H
4-105	Et	Et	OPn	H	H	3-OH	H	H
4-106	H	H	O-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-107	H	Me	O-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-108	H	Et	O-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-109	Me	Me	O-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-110	Et	Et	O-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
4-111	H	H	OHx	H	H	3-OH	H	H
4-112	H	Me	OHx	H	H	3-OH	H	H
4-113	H	Et	OHx	H	H	3-OH	H	H
4-114	Me	Me	OHx	H	H	3-OH	H	H
4-115	Et	Et	OHx	H	H	3-OH	H	H
4-116	H	H	SH	H	H	3-OH	H	H
4-117	H	Me	SH	H	H	3-OH	H	H
4-118	H	Et	SH	H	H	3-OH	H	H
4-119	Me	Me	SH	H	H	3-OH	H	H
4-120	Et	Et	SH	H	H	3-OH	H	H
4-121	H	H	SMe	H	H	3-OH	H	H
4-122	H	Me	SMe	H	H	3-OH	H	H
4-123	H	Et	SMe	H	H	3-OH	H	H
4-124	Me	Me	SMe	H	H	3-OH	H	H
4-125	Et	Et	SMe	H	H	3-OH	H	H
4-126	H	H	SEt	H	H	3-OH	H	H
4-127	H	Me	SEt	H	H	3-OH	H	H
4-128	H	Et	SEt	H	H	3-OH	H	H

ES 2 330 090 T3

Compuesto ejemplificado N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>6</sup>	
5									
10	4-129	Me	Me	SEt	H	H	3-OH	H	H
	4-130	Et	Et	SEt	H	H	3-OH	H	H
	4-131	H	H	SPr	H	H	3-OH	H	H
	4-132	H	Me	SPr	H	H	3-OH	H	H
15	4-133	H	Et	SPr	H	H	3-OH	H	H
	4-134	Me	Me	SPr	H	H	3-OH	H	H
	4-135	Et	Et	SPr	H	H	3-OH	H	H
20	4-136	H	H	SiPr	H	H	3-OH	H	H
	4-137	H	Me	SiPr	H	H	3-OH	H	H
25	4-138	H	Et	SiPr	H	H	3-OH	H	H
	4-139	Me	Me	SiPr	H	H	3-OH	H	H
	4-140	Et	Et	SiPr	H	H	3-OH	H	H
30	4-141	H	H	SBu	H	H	3-OH	H	H
	4-142	H	Me	SBu	H	H	3-OH	H	H
	4-143	H	Et	SBu	H	H	3-OH	H	H
35	4-144	Me	Me	SBu	H	H	3-OH	H	H
	4-145	Et	Et	SBu	H	H	3-OH	H	H
	4-146	H	H	SiBu	H	H	3-OH	H	H
40	4-147	H	Me	SiBu	H	H	3-OH	H	H
	4-148	H	Et	SiBu	H	H	3-OH	H	H
	4-149	Me	Me	SiBu	H	H	3-OH	H	H
45	4-150	Et	Et	SiBu	H	H	3-OH	H	H
	4-151	H	H	SsBu	H	H	3-OH	H	H
	4-152	H	Me	SsBu	H	H	3-OH	H	H
50	4-153	H	Et	SsBu	H	H	3-OH	H	H
	4-154	Me	Me	SsBu	H	H	3-OH	H	H
55	4-155	Et	Et	SsBu	H	H	3-OH	H	H
	4-156	H	H	StBu	H	H	3-OH	H	H
	4-157	H	Me	StBu	H	H	3-OH	H	H
60	4-158	H	Et	StBu	H	H	3-OH	H	H
	4-159	Me	Me	StBu	H	H	3-OH	H	H
	4-160	Et	Et	StBu	H	H	3-OH	H	H
65									

ES 2 330 090 T3

	Compuesto ejemplificado N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>9</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>6</sup>
5	4-161	H	H	SPn	H	H	3-OH	H	H
10	4-162	H	Me	SPn	H	H	3-OH	H	H
	4-163	H	Et	SPn	H	H	3-OH	H	H
	4-164	Me	Me	SPn	H	H	3-OH	H	H
15	4-165	Et	Et	SPn	H	H	3-OH	H	H
	4-166	H	H	S-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
	4-167	H	Me	S-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
20	4-168	H	Et	S-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
	4-169	Me	Me	S-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
	4-170	Et	Et	S-3-MeBu	H	H	3-OH	H	H
25	4-171	H	H	SHx	H	H	3-OH	H	H
	4-172	H	Me	SHx	H	H	3-OH	H	H
	4-173	H	Et	SHx	H	H	3-OH	H	H
30	4-174	Me	Me	SHx	H	H	3-OH	H	H
	4-175	Et	Et	SHx	H	H	3-OH	H	H
35	4-176	H	H	NH <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	4-177	H	Me	NH <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	4-178	H	Et	NH <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
40	4-179	Me	Me	NH <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	4-180	Et	Et	NH <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	4-181	H	H	NHMe	H	H	3-OH	H	H
45	4-182	H	Me	NHMe	H	H	3-OH	H	H
	4-183	H	Et	NHMe	H	H	3-OH	H	H
	4-184	Me	Me	NHMe	H	H	3-OH	H	H
50	4-185	Et	Et	NHMe	H	H	3-OH	H	H
	4-186	H	H	NMe <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	4-187	H	Me	NMe <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
55	4-188	H	Et	NMe <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	4-189	Me	Me	NMe <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
60	4-190	Et	Et	NMe <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	4-191	H	H	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
	4-192	H	Me	NMeEt	H	H	3-OH	H	H

65

ES 2 330 090 T3

Compuesto ejemplificado N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>9</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>6</sup>	
5									
	4-193	H	Et	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
10	4-194	Me	Me	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
	4-195	Et	Et	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
	4-196	H	H	NEt <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
15	4-197	H	Me	NEt <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	4-198	H	Et	NEt <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	4-199	Me	Me	NEt <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
20	4-200	Et	Et	NEt <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	4-201	H	H	NEtPr	H	H	3-OH	H	H
	4-202	H	Me	NEtPr	H	H	3-OH	H	H
25	4-203	H	Et	NEtPr	H	H	3-OH	H	H
	4-204	Me	Me	NEtPr	H	H	3-OH	H	H
	4-205	Et	Et	NEtPr	H	H	3-OH	H	H
30	4-206	H	H	NPr <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	4-207	H	Me	NPr <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	4-208	H	Et	NPr <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
35	4-209	Me	Me	NPr <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
	4-210	Et	Et	NPr <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
40	4-211	H	H	Me	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	4-212	H	H	Et	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	4-213	H	H	Pr	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
45	4-214	H	H	iPr	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	4-215	H	H	Bu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	4-216	H	H	iBu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
50	4-217	H	H	sBu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	4-218	H	H	tBu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	4-219	H	H	Pn	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
55	4-220	H	H	3-MeBu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	4-221	H	H	Hx	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	4-222	H	H	OH	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
60	4-223	H	H	Me	H	H	3-OMe	H	H
	4-224	H	Me	Me	H	H	3-OMe	H	H

65

ES 2 330 090 T3

Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>9</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>6</sup>	
ejemplificado									
N <sup>o</sup>									
5	4-225	H	Et	Me	H	H	3-OMe	H	H
10	4-226	Me	Me	Me	H	H	3-OMe	H	H
	4-227	Et	Et	Me	H	H	3-OMe	H	H
	4-228	H	H	OH	H	H	3-OMe	H	H
15	4-229	H	Me	OH	H	H	3-OMe	H	H
	4-230	H	Et	OH	H	H	3-OMe	H	H
	4-231	Me	Me	OH	H	H	3-OMe	H	H
20	4-232	Et	Et	OH	H	H	3-OMe	H	H
	4-233	H	H	Me	H	H	3-OEt	H	H
	4-234	H	Me	Me	H	H	3-OEt	H	H
25	4-235	H	Et	Me	H	H	3-OEt	H	H
	4-236	Me	Me	Me	H	H	3-OEt	H	H
	4-237	Et	Et	Me	H	H	3-OEt	H	H
30	4-238	H	H	OH	H	H	3-OEt	H	H
	4-239	H	Me	OH	H	H	3-OEt	H	H
35	4-240	H	Et	OH	H	H	3-OEt	H	H
	4-241	Me	Me	OH	H	H	3-OEt	H	H
	4-242	Et	Et	OH	H	H	3-OEt	H	H
40	4-243	H	H	Me	H	H	3-OPr	H	H
	4-244	H	Me	Me	H	H	3-OPr	H	H
	4-245	H	Et	Me	H	H	3-OPr	H	H
45	4-246	Me	Me	Me	H	H	3-OPr	H	H
	4-247	Et	Et	Me	H	H	3-OPr	H	H
	4-248	H	H	OH	H	H	3-OPr	H	H
50	4-249	H	Me	OH	H	H	3-OPr	H	H
	4-250	H	Et	OH	H	H	3-OPr	H	H
	4-251	Me	Me	OH	H	H	3-OPr	H	H
55	4-252	Et	Et	OH	H	H	3-OPr	H	H
	4-253	H	H	Me	H	H	3-OiPr	H	H
	4-254	H	Me	Me	H	H	3-OiPr	H	H
60	4-255	H	Et	Me	H	H	3-OiPr	H	H
	4-256	Me	Me	Me	H	H	3-OiPr	H	H

65

ES 2 330 090 T3

	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>9</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>6</sup>
5	ejemplificado								
	N <sup>o</sup>								
	4-257	Et	Et	Me	H	H	3-OiPr	H	H
10	4-258	H	H	OH	H	H	3-OiPr	H	H
	4-259	H	Me	OH	H	H	3-OiPr	H	H
	4-260	H	Et	OH	H	H	3-OiPr	H	H
15	4-261	Me	Me	OH	H	H	3-OiPr	H	H
	4-262	Et	Et	OH	H	H	3-OiPr	H	H
	4-263	H	H	Me	H	H	3-SH	H	H
20	4-264	H	Me	Me	H	H	3-SH	H	H
	4-265	H	Et	Me	H	H	3-SH	H	H
	4-266	Me	Me	Me	H	H	3-SH	H	H
25	4-267	Et	Et	Me	H	H	3-SH	H	H
	4-268	H	H	OH	H	H	3-SH	H	H
	4-269	H	Me	OH	H	H	3-SH	H	H
30	4-270	H	Et	OH	H	H	3-SH	H	H
	4-271	Me	Me	OH	H	H	3-SH	H	H
35	4-272	Et	Et	OH	H	H	3-SH	H	H
	4-273	H	H	Me	H	H	3-SMe	H	H
	4-274	H	Me	Me	H	H	3-SMe	H	H
40	4-275	H	Et	Me	H	H	3-SMe	H	H
	4-276	Me	Me	Me	H	H	3-SMe	H	H
	4-277	Et	Et	Me	H	H	3-SMe	H	H
45	4-278	H	H	OH	H	H	3-SMe	H	H
	4-279	H	Me	OH	H	H	3-SMe	H	H
	4-280	H	Et	OH	H	H	3-SMe	H	H
50	4-281	Me	Me	OH	H	H	3-SMe	H	H
	4-282	Et	Et	OH	H	H	3-SMe	H	H
	4-283	H	H	Me	H	H	3-SEt	H	H
55	4-284	H	Me	Me	H	H	3-SEt	H	H
	4-285	H	Et	Me	H	H	3-SEt	H	H
	4-286	Me	Me	Me	H	H	3-SEt	H	H
60	4-287	Et	Et	Me	H	H	3-SEt	H	H
	4-288	H	H	OH	H	H	3-SEt	H	H
65									

ES 2 330 090 T3

Compuesto ejemplificado N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>9</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>6</sup>
5 4-289	H	Me	OH	H	H	3-SEt	H	H
10 4-290	H	Et	OH	H	H	3-SEt	H	H
4-291	Me	Me	OH	H	H	3-SEt	H	H
4-292	Et	Et	OH	H	H	3-SEt	H	H
15 4-293	H	H	Me	H	H	3-SPr	H	H
4-294	H	Me	Me	H	H	3-SPr	H	H
4-295	H	Et	Me	H	H	3-SPr	H	H
20 4-296	Me	Me	Me	H	H	3-SPr	H	H
4-297	Et	Et	Me	H	H	3-SPr	H	H
4-298	H	H	OH	H	H	3-SPr	H	H
25 4-299	H	Me	OH	H	H	3-SPr	H	H
4-300	H	Et	OH	H	H	3-SPr	H	H
4-301	Me	Me	OH	H	H	3-SPr	H	H
30 4-302	Et	Et	OH	H	H	3-SPr	H	H
4-303	H	H	Me	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
35 4-304	H	Me	Me	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
4-305	H	Et	Me	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
4-306	Me	Me	Me	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
40 4-307	Et	Et	Me	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
4-308	H	H	OH	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
4-309	H	Me	OH	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
45 4-310	H	Et	OH	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
4-311	Me	Me	OH	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
4-312	Et	Et	OH	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
50 4-313	H	H	Me	H	H	3-NHMe	H	H
4-314	H	Me	Me	H	H	3-NHMe	H	H
4-315	H	Et	Me	H	H	3-NHMe	H	H
55 4-316	Me	Me	Me	H	H	3-NHMe	H	H
4-317	Et	Et	Me	H	H	3-NHMe	H	H
4-318	H	H	OH	H	H	3-NHMe	H	H
60 4-319	H	Me	OH	H	H	3-NHMe	H	H
4-320	H	Et	OH	H	H	3-NHMe	H	H

65

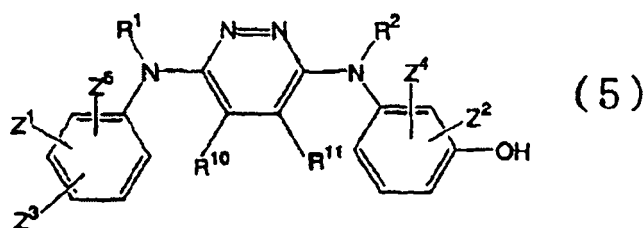
ES 2 330 090 T3

	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>9</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>6</sup>
5	ejemplificado								
	N <sup>o</sup>								
	4-321	Me	Me	OH	H	H	3-NHMe	H	H
10	4-322	Et	Et	OH	H	H	3-NHMe	H	H
	4-323	H	H	Me	H	H	3-NHEt	H	H
	4-324	H	Me	Me	H	H	3-NHEt	H	H
15	4-325	H	Et	Me	H	H	3-NHEt	H	H
	4-326	Me	Me	Me	H	H	3-NHEt	H	H
	4-327	Et	Et	Me	H	H	3-NHEt	H	H
20	4-328	H	H	OH	H	H	3-NHEt	H	H
	4-329	H	Me	OH	H	H	3-NHEt	H	H
25	4-330	H	Et	OH	H	H	3-NHEt	H	H
	4-331	Me	Me	OH	H	H	3-NHEt	H	H
	4-332	Et	Et	OH	H	H	3-NHEt	H	H
30	4-333	H	H	Me	H	H	3-F	H	H
	4-334	H	Me	Me	H	H	3-F	H	H
	4-335	H	Et	Me	H	H	3-F	H	H
35	4-336	Me	Me	Me	H	H	3-F	H	H
	4-337	Et	Et	Me	H	H	3-F	H	H
	4-338	H	H	Et	H	H	3-F	H	H
40	4-339	H	H	Pr	H	H	3-F	H	H
	4-340	H	H	iPr	H	H	3-F	H	H
	4-341	H	H	Bu	H	H	3-F	H	H
45	4-342	H	H	OH	H	H	3-F	H	H
	4-343	H	H	Me	H	H	3-Cl	H	H
	4-344	H	Me	Me	H	H	3-Cl	H	H
50	4-345	H	Et	Me	H	H	3-Cl	H	H
	4-346	Me	Me	Me	H	H	3-Cl	H	H
	4-347	Et	Et	Me	H	H	3-Cl	H	H
55	4-348	H	H	Et	H	H	3-Cl	H	H
	4-349	H	H	Pr	H	H	3-Cl	H	H
60	4-350	H	H	iPr	H	H	3-Cl	H	H
	4-351	H	H	Bu	H	H	3-Cl	H	H
	4-352	H	H	OH	H	H	3-Cl	H	H
65									

ES 2 330 090 T3

Compuesto ejemplificado N°	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>9</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>6</sup>
4-353	H	H	NHEt	H	H	3-OH	H	H
4-354	H	Me	NHEt	H	H	3-OH	H	H
4-355	H	Et	NHEt	H	H	3-OH	H	H
4-356	Me	Me	NHEt	H	H	3-OH	H	H
4-357	Et	Et	NHEt	H	H	3-OH	H	H
4-358	H	H	NHPr	H	H	3-OH	H	H
4-359	H	Me	NHPr	H	H	3-OH	H	H
4-360	H	Et	NHPr	H	H	3-OH	H	H
4-361	Me	Me	NHPr	H	H	3-OH	H	H
4-362	Et	Et	NHPr	H	H	3-OH	H	H

TABLA 5



Compuesto ejemplificado número	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
5-1	H	H	H	H	H	H	3-OH	H	H
5-2	H	H	H	Me	H	H	3-OH	H	H
5-3	H	H	H	Et	H	H	3-OH	H	H
5-4	H	H	Me	Me	H	H	3-OH	H	H
5-5	H	H	Et	Et	H	H	3-OH	H	H
5-6	H	H	Pr	Pr	H	H	3-OH	H	H
5-7	H	H	iPr	iPr	H	H	3-OH	H	H
5-8	H	H	Bu	Bu	H	H	3-OH	H	H
5-9	H	H	iBu	iBu	H	H	3-OH	H	H
5-10	H	H	sBu	sBu	H	H	3-OH	H	H
5-11	H	H	tBu	tBu	H	H	3-OH	H	H

ES 2 330 090 T3

	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
5	ejemplificado									
	número									
	5-12	H	H	OMe	OMe	H	H	3-OH	H	H
10	5-13	H	H	OEt	OEt	H	H	3-OH	H	H
	5-14	H	H	OPr	OPr	H	H	3-OH	H	H
	5-15	H	H	SMe	SMe	H	H	3-OH	H	H
15	5-16	H	H	SEt	SEt	H	H	3-OH	H	H
	5-17	H	H	SPr	SPr	H	H	3-OH	H	H
	5-18	H	H	NH <sub>2</sub>	NH <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
20	5-19	H	H	NHMe	NHMe	H	H	3-OH	H	H
	5-20	H	H	NHEt	NHEt	H	H	3-OH	H	H
	5-21	H	H	NMe <sub>2</sub>	NMe <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
25	5-22	H	H	NMeEt	NMeEt	H	H	3-OH	H	H
	5-23	H	H	NEt <sub>2</sub>	NEt <sub>2</sub>	H	H	3-OH	H	H
30	5-24	H	H	H	H	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	5-25	H	H	H	Me	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	5-26	H	H	H	Et	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
35	5-27	H	H	Me	Me	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	5-28	H	H	Et	Et	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	5-29	H	H	Pr	Pr	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
40	5-30	H	H	iPr	iPr	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	5-31	H	H	Bu	Bu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	5-32	H	H	iBu	iBu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
45	5-33	H	H	sBu	sBu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	5-34	H	H	tBu	tBu	4-Me	4-Me	3-OH	H	H
	5-35	H	H	H	H	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
50	5-36	H	H	H	Me	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
	5-37	H	H	H	Et	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
	5-38	H	H	Me	Me	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
55	5-39	H	H	Et	Et	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
	5-40	H	H	Pr	Pr	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
60	5-41	H	H	iPr	iPr	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
	5-42	H	H	Bu	Bu	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
	5-43	H	H	iBu	iBu	4-Et	4-Et	3-OH	H	H

65

ES 2 330 090 T3

	Compuesto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	Z <sup>1</sup>	Z <sup>2</sup>	Z <sup>3</sup>	Z <sup>4</sup>	Z <sup>5</sup>
5	ejemplificado									
	número									
	5-44	H	H	sBu	sBu	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
10	5-45	H	H	tBu	tBu	4-Et	4-Et	3-OH	H	H
	5-46	H	H	H	H	H	H	3-OMe	H	H
	5-47	H	H	H	Me	H	H	3-OMe	H	H
15	5-48	H	H	H	H	H	H	3-OEt	H	H
	5-49	H	H	H	Me	H	H	3-OEt	H	H
	5-50	H	H	H	H	H	H	3-OPr	H	H
20	5-51	H	H	H	Me	H	H	3-OPr	H	H
	5-52	H	H	H	H	H	H	3-OiPr	H	H
	5-53	H	H	H	Me	H	H	3-OiPr	H	H
25	5-54	H	H	H	H	H	H	3-SH	H	H
	5-55	H	H	H	Me	H	H	3-SH	H	H
	5-56	H	H	H	H	H	H	3-SMe	H	H
30	5-57	H	H	H	Me	H	H	3-SMe	H	H
	5-58	H	H	H	H	H	H	3-SEt	H	H
35	5-59	H	H	H	Me	H	H	3-SEt	H	H
	5-60	H	H	H	H	H	H	3-SPr	H	H
	5-61	H	H	H	Me	H	H	3-SPr	H	H
40	5-62	H	H	H	H	H	H	3-SiPr	H	H
	5-63	H	H	H	Me	H	H	3-SiPr	H	H
	5-64	H	H	H	H	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
45	5-65	H	H	H	Me	H	H	3-NH <sub>2</sub>	H	H
	5-66	H	H	SiPr	SiPr	H	H	3-OH	H	H

50 Entre los compuestos anteriores, los compuestos preferidos son los compuestos ejemplificados número  
 1-1~1-1-27, 1-29~1-30, 1-32, 1-36~1-37, 1-40~1-41, 1-56, 1-58, 1-60, 1-62, 1-68~1-69, 1-71~1-72, 1-74~1-75,  
 1-86~1-109, 1-114~1-116, 1-120~1-122, 1-127~1-136, 1-147~1-153, 1-155~1-156, 1-158~1-165, 1-173~1-175,  
 1-178~1-183, 1-200~1-203, 2-1~2-3, 2-6~2-8, 2-11~2-13, 2-16~2-18, 2-21~2-23, 2-31~2-33, 2-36~2-38,  
 55 2-41~2-43, 2-46~2-48, 2-56~2-58, 2-61~2-63, 2-66~2-68, 2-71~2-73, 2-76~2-78, 2-81~2-83, 2-86~2-88,  
 2-91~2-93, 2-96~2-98, 2-101~2-109, 3-1~3-3, 3-6~3-8, 3-11~3-13, 3-16~3-18, 3-21~3-23, 3-26~3-32, 4-1~4-3,  
 4-6~4-8, 4-11~4-13, 4-16~4-18, 4-21~4-23, 4-26~4-28, 4-31~4-33, 4-36~4-38, 4-41~4-43, 4-46~4-48, 4-51~4-53,  
 4-56~4-58, 4-61~4-63, 4-66~4-68, 4-71~4-73, 4-76~4-78, 4-81~4-83, 4-85~4-88, 4-91~4-93, 4-96~4-98,  
 4-101~4-103, 4-106~4-108, 4-111~4-113, 4-116~4-118, 4-121~4-123, 4-126~4-128, 4-131~4-133 4-136~4-138,  
 60 4-141~4-143, 4-146~4-148, 4-151~4-153, 4-156~4-158, 4-161~4-163, 4-166~4-168, 4-171~4-173, 4-176~4-178,  
 4-181~4-183, 4-186~4-188, 4-191~4-193, 4-196~4-198, 4-201~4-203, 4-206~4-208, 4-211~4-225, 4-228~4-230,  
 4-233~4-235, 4-238~4-240, 2-243~4-245, 4-248~4-250, 4-253~4-255, 4-258~4-260, 4-263~4-265, 4-268~4-270,  
 4-273~4-275, 4-278~4-280, 4-283~4-285, 4-288~4-290, 4-303~4-305, 4-308~4-310, 4-313~4-315, 4-318~4-320,  
 4-323~4-325, 4-328~4-330, 4-353~4-355, 4-358~4-360, 5-1~5-7, 5-12~5-17, 5-24~5-29, 5-35~5-40, 5-46~5-49,  
 65 5-54~5-57, 5-64~5-65

## ES 2 330 090 T3

y los siguientes son aún más preferidos: 1-1~1-6, 1-11~1-12, 1-20~1-26, 1-30, 1-71, 1-87, 1-89, 1-91~1-93, 1-100~1-106, 1-127~1-131, 1-147~1-150, 1-152~1-153, 1-155~1-156, 1-161, 1-173, 1-178~1-181, 2-1, 2-6, 2-11, 2-16, 2-21, 2-31, 2-36, 2-41, 2-46, 2-56, 2-61, 2-66, 2-71, 2-76, 2-81, 2-86, 2-91, 2-96, 2-102~2-107, 3-1, 3-6, 3-11, 3-16, 3-21, 3-26~3-28, 3-31~3-32, 4-1, 4-6, 4-11, 4-16, 4-21, 4-26, 4-31, 4-36, 4-41, 4-46, 4-51, 4-56, 4-61, 4-66, 4-71, 4-76, 4-81, 4-85~4-86, 4-91, 4-96, 4-101, 4-106, 4-111, 4-116, 4-121, 4-126, 4-131, 4-136, 4-141, 4-146, 4-151, 4-156, 4-201, 4-206, 4-211~4-222, 4-263, 4-303, 4-313, 4-353, 4-358, 5-1~5-6, 5-12~5-17, 5-24~5-29, 5-35~5-39, 5-54~5-55, 5-64~5-65

con los siguientes compuestos siendo aún más preferidos: 1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-22, 1-30, 1-71, 1-161, 1-173, 2-1, 2-11, 4-6, 4-11, 4-26, 4-31, 4-36, 4-81, 4-212 y 5-1

en particular, los siguientes:

1-1: N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina

1-2: 2-metil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina

1-3: 2-etil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina

1-4: 2-propil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina

1-5: 2-isopropil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina

1-6: 2-butil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina

1-22: 2-amino-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina

1-173: N,N-bis(3-hidroxifenil)-5-nitropirimidino-4,6-diamina

2-1: N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-2,4-diamina

4-6: 6-etil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina

4-11: N,N-bis(3-hidroxifenil)-6-propil-1,3,5-triazino-2,4-diamina

4-26: 6-isobutil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina

4-31: 6-s-butil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina

4-36: 6-t-butil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina

4-212: 6-etil-N,N-bis(3-hidroxi-4-metilfenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina y

5-1: N,N-bis(3-hidroxifenil)piridazino-3,6-diamina y lo más preferentemente

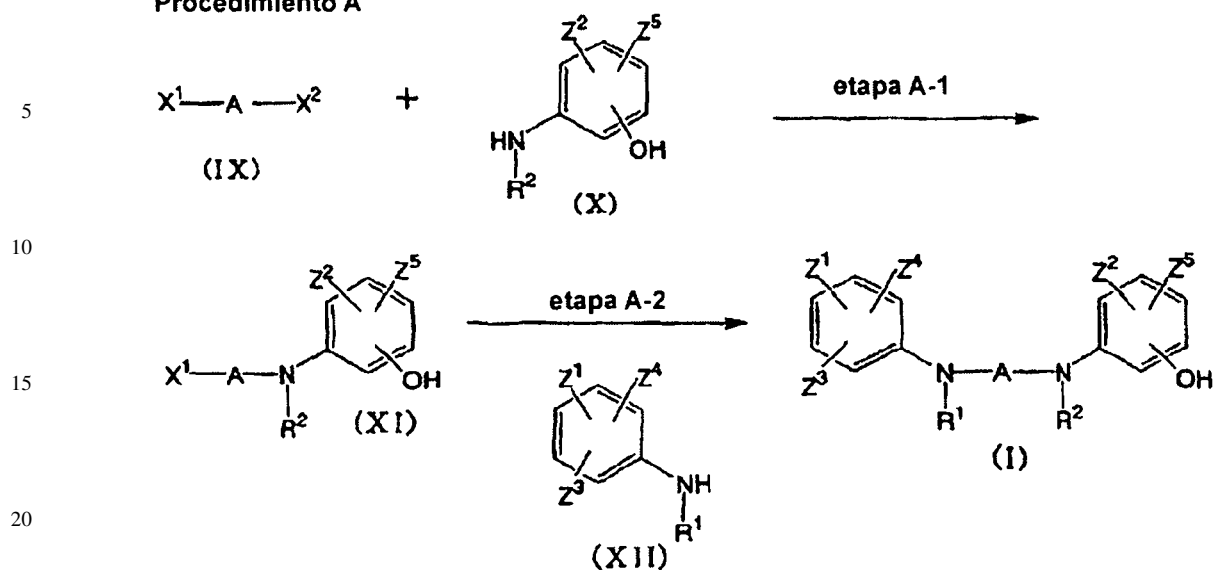
2-metil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina y

N,N-bis(3-hidroxifenil)piridazino-3,6-diamina.

### Forma de llevar a cabo la invención

Los compuestos de heteroarilo que contiene nitrógeno representados por la fórmula general (I) de la presente invención y los derivados de heteroarilo que contiene nitrógeno representados por las fórmulas generales (VII) y (VIII) son compuestos conocidos (por ejemplo, folleto de WO00/12485) o se pueden producir mediante el siguiente procedimiento que usa compuestos conocidos como materiales de partida.

## Procedimiento A



25 En las fórmulas anteriores,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$ ,  $Z^5$  y A tienen los mismos significados que los indicados anteriormente y  $X^1$  y  $X^2$  representan cada uno un átomo de halógeno (preferentemente un átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo y más preferentemente un átomo de cloro).

30 La etapa A-1 es una etapa para la producción de un compuesto de fórmula general (XI) mediante la reacción entre un compuesto halógeno de fórmula general (IX) y un aminofenol de fórmula general (X) en un disolvente inerte.

35 El disolvente inerte utilizado no se encuentra especialmente limitado a condición de que no impida la reacción y de que no disuelva en cierta medida a los materiales de partida. Los ejemplos incluyen hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano, ligroína y éter de petróleo; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; halo-hidrocarburos tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno y diclorobenceno; nitrilos tales como acetonitrilo y propionitrilo; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano, dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilenglicol; amidas tales como formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona y hexametilfosforamida; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido y sulfolano y alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, 2-etoxietanol y 2-butoxietanol. Se prefieren los éteres, amidas y alcoholes, en particular dioxano, éter dimetílico de dietilenglicol, dimetilformamida, dimetilacetamida, 2-etoxietanol o 2-butoxietanol.

45 Esta etapa se puede llevar a cabo con la adición opcional de una base, tal como una base orgánica como trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)-piridina o un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio o carbonato de potasio. Se prefiere una base orgánica.

La temperatura de reacción variará con los compuestos de los materiales de partida y con el disolvente aunque, normalmente, es de entre 0-200°C y preferentemente de entre 50-170°C.

50 El tiempo de reacción variará con la temperatura de reacción, los compuestos de los materiales de partida y el disolvente aunque, normalmente, se encuentra dentro del intervalo de entre 10 minutos y 24 horas y preferentemente dentro del intervalo de entre 30 minutos y 8 horas.

55 Después de la finalización de la reacción, el material diana se puede obtener a partir de la mezcla de reacción mediante los procedimientos habituales. Por ejemplo, después de la finalización de la reacción el disolvente se elimina mediante destilación y se vierte agua sobre el residuo obtenido, a continuación se lleva a cabo la extracción con un disolvente inmiscible en agua (tal como benceno, éter, acetato de etilo o similares), después de lo cual el líquido de extracción se lava con agua y se seca en sulfato de magnesio anhidro. A continuación, el compuesto diana se obtiene mediante la destilación del disolvente. El compuesto diana así obtenido se puede purificar, en el caso de ser necesario, mediante los procedimientos habituales, tales como cromatografía en columna, etc.

60 El aminofenol (X) utilizado en la etapa A-1 es un compuesto conocido o se puede producir fácilmente mediante procedimientos conocidos [véase J. Am. Chem. Soc., Vol. 47, 1712-1718 (1925), J. Heterocyclic Chem., Vol. 26, 1255-1259 (1989), Synthesis, 1446-1450 (1997), J. Chem. Soc., 3017-3020 (1949), J. Chem. Soc., 2426-2430 (1951)].

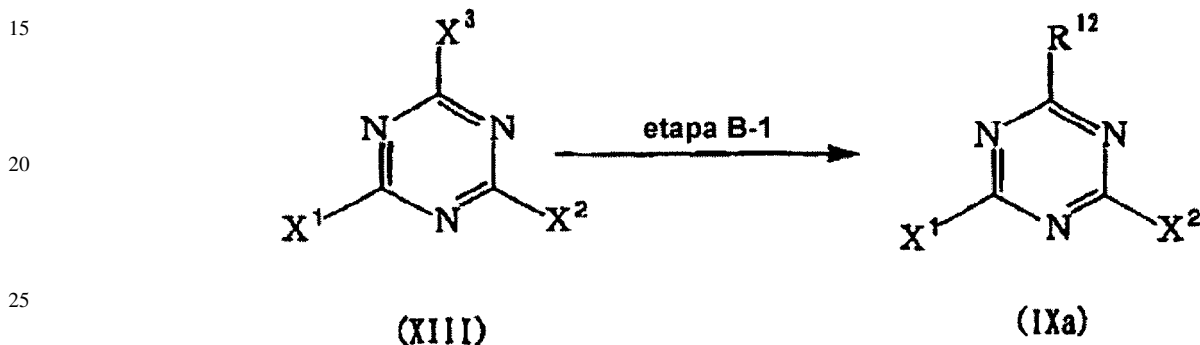
65 La etapa A-2 es una etapa para la producción del compuesto diana (I) y se consigue llevando a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula general (XI) y una amina de fórmula general (XII) de la misma forma que en la etapa A-1.

En el caso en el que el compuesto (X) y el compuesto (XII) sean el mismo compuesto, entonces es posible obtener el compuesto deseado (I) llevando a cabo la reacción de la misma forma que en la etapa A-1 utilizando, como mínimo, 2 moles (preferentemente 2-3 moles) de compuesto (X) por mol de halo-compuesto (IX).

5 La amina de fórmula general (XII) utilizada en la etapa A-2 es un compuesto conocido o se produce fácilmente mediante procedimientos conocidos [Synth. Commun., Vol. 30, 3639-3644 (2000)].

10 El compuesto (IXa) en el que, en el compuesto de fórmula general (IX) empleado en la etapa A-1, A es un grupo de fórmula (V) y R<sup>9</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, se puede producir por medio del siguiente procedimiento B.

**Procedimiento B**



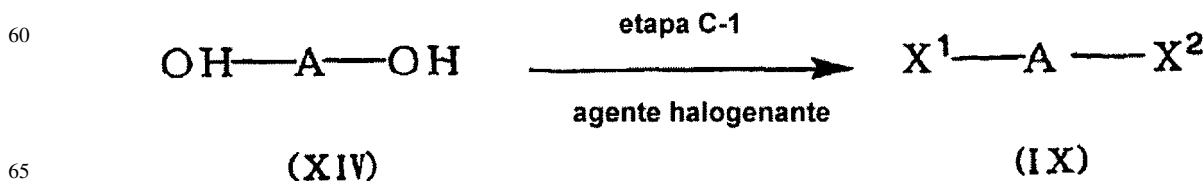
30 En las fórmulas anteriores, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> tienen los mismos significados indicados anteriormente y X<sup>3</sup> representa un átomo de halógeno (preferentemente un átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo y más preferentemente un átomo de cloro) y R<sup>12</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.

35 La etapa B-1 es una etapa basada en un procedimiento conocido [Helv. Chim. Acta, Vol. 33, 1365-1369 (1950)] y se lleva a cabo mediante la reacción entre un compuesto de trihalo-triazina de fórmula general (XIII) y un compuesto organometálico de metal alcalino (por ejemplo, un reactivo organometálico de litio tal como metil-litio, etil-litio o propil-litio; un reactivo organometálico de magnesio tal como bromuro de metilmagnesio o bromuro de etil-magnesio; un reactivo organometálico de aluminio tal como trimetilaluminio; un reactivo organometálico de cinc tal como dimetilcinc; o un reactivo organometálico de cobre tal como dimetil-cuprato de litio; preferentemente un reactivo organometálico de litio o un reactivo organometálico de magnesio) en un disolvente inerte (por ejemplo, un hidrocarburo alifático tal como hexano; un hidrocarburo aromático tal como benceno o tolueno; un halo-hidrocarburo tal como diclorometano; o un éter tal como éter dietílico o éter dimetílico de dietilenglicol; preferentemente un hidrocarburo aromático o un éter y en particular benceno, tolueno, tetrahidrofurano o éter dietílico), a entre -78°C y 50°C (preferentemente entre -30°C y 30°C) durante entre 10 minutos y 8 horas (preferentemente entre 30 minutos y 3 horas).

45 Después de la finalización de la reacción, el compuesto diana se obtiene a partir de la mezcla de reacción mediante los procedimientos habituales. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra o se extrae con un disolvente orgánico inmiscible en agua (tal como benceno, éter, acetato de etilo o similares), seguido de secado con sulfato de magnesio anhidro, tras lo cual el disolvente se elimina mediante destilación. En el caso de ser necesario, el material diana así obtenido se puede purificar de forma adicional por medio de procedimientos normales, por ejemplo mediante cromatografía en columna.

50 El compuesto de fórmula general (IX) utilizado en la etapa A-1 también se puede producir por medio del siguiente procedimiento C.

**Procedimiento C**



En las fórmulas anteriores, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> y A tienen los mismos significados que los indicados anteriormente.

## ES 2 330 090 T3

La etapa C-1 es una etapa basada en un procedimiento conocido [J. Org. Chem., Vol. 17, 1320-1327 (1952); J. Org. Chem., Vol. 18, 653-656 (1953); J. Am. Chem. Soc. Vol. 79, 2230-2232 (1957)] mediante la reacción entre un compuesto de fórmula general (XIV) y un agente halogenante (tal como un haluro de tionilo tal como cloruro de tionilo; un trihaluro de fósforo tal como tricloruro de fósforo, tribromuro de fósforo o triyoduro de fósforo; un pentahaluro de fósforo tal como pentacloruro de fósforo, pentabromuro de fósforo o pentayoduro de fósforo; o un oxihaluro de fósforo tal como oxiclорuro de fósforo, oxibromuro de fósforo u oxiyoduro de fósforo; en particular con oxiclорuro de fósforo) en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente inerte (tal como un hidrocarburo alifático tal como hexano o heptano; un hidrocarburo aromático tal como benceno o tolueno; un halo-hidrocarburo tal como dicloroetano o diclorobenceno; un éter tal como éter dietílico o éter dimetilico de dietilenglicol; o una base orgánica tal como N-metilmorfolina, trietilamina, N-metil-piperidina, piridina, quinoleína o dimetilanimilina; preferentemente en una base orgánica o en ausencia de disolvente y, en particular, en dimetilanimilina), a entre 20-180°C (preferentemente entre 70-150°C) durante entre 1 hora y 24 horas (preferentemente entre 3 y 5 horas). En el caso de que no se emplee disolvente, la reacción se lleva a cabo utilizando un exceso del agente halogenante.

Después de la conclusión de la reacción, el compuesto diana se obtiene de la mezcla de reacción mediante los procedimientos habituales. Por ejemplo, la mezcla de reacción se concentra o se extrae con un disolvente orgánico inmiscible en agua (tal como benceno, éter, acetato de etilo o similares), seguido de secado con sulfato de magnesio anhidro, tras lo cual el disolvente se elimina mediante destilación y se obtiene el material diana. En el caso de ser necesario, el material diana así obtenido se puede purificar de forma adicional por medio de procedimientos normales, por ejemplo mediante cromatografía en columna.

En el caso en el que los compuestos de heteroarilo que contiene nitrógeno de fórmula general (I) de la presente invención, o las sales farmacéuticamente permitidas de los mismos, se utilicen como agentes profilácticos o como remedios para la enfermedad de Alzheimer o como inhibidores de la formación de fibrillas de proteína amiloide, se pueden administrar por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes, etc, o por vía parenteral en forma de inyecciones o supositorios, etc, por sí mismos o después de mezclarse con cargas, diluyentes o similares farmacéuticamente permitidos.

Estos preparados farmacéuticos se producen mediante procedimientos conocidos por medio de la utilización de aditivos tales como cargas/excipientes (ejemplos de los cuales son cargas orgánicas tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol u otros azúcares o derivados del azúcar; almidón de maíz, fécula de patata,  $\alpha$ -almidón, dextrina u otro almidón o derivado de almidón semejante; celulosa cristalina u otro derivado de dicha celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano; pululano o similares y cargas inorgánicas como sílice ligero, silicato de aluminio sintético, silicato de calcio, metasilicato de magnesio u otro derivado de ácido silícico; hidrógenofosfato de calcio u otro fosfato; carbonato de calcio u otro carbonato; sulfato de calcio u otro sulfato, o similares), lubricantes (ejemplos de los cuales son ácido esteárico y estearatos de metal como estearato de calcio y estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; cera de abeja, cera de esperma de ballena y otras ceras semejantes; ácido bórico; ácido adípico; sulfatos tales como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; DL-leucina; laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio y otros laurilsulfatos semejantes; anhídrido silícico, hidrato de ácido silícico y otros sílices y también los derivados de almidón antes citados), aglutinantes (ejemplos de los cuales son hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polivinil pirrolidona, macrogol y compuestos idénticos a los de las cargas citadas anteriormente), desintegrantes (derivados de la celulosa tales como hidroxipropil celulosa con un grado de sustitución bajo, carboximetil celulosa, carboximetil celulosa de calcio y carboximetil celulosa de sodio entrecruzada internamente; carboximetil almidón, carboximetil almidón de sodio, polivinil pirrolidona entrecruzada y otros almidones/celulosas similares químicamente modificados o similares), emulsionantes (por ejemplo bentonita, veegum y otros tipos de arcilla coloidal; hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio y otros hidróxidos de metal semejantes; laurilsulfato de sodio, estearato de calcio y otros tensioactivos aniónicos semejantes; cloruro de benzalconio y otros tipos de tensioactivos catiónicos y éter alquílico de polioxietileno, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán, éster de ácido graso de sacarosa y otros tensioactivos no iónicos semejantes), estabilizantes (metil paraben, propil paraben y otros ésteres semejantes de ácido p-hidroxibenzoico; clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol feniletílico y otros alcoholes semejantes; cloruro de benzalconio; fenol, cresol y otros fenoles semejantes; timerosal; ácido dehidroacético y ácido sórbico), correctores/correctivos (tales como los edulcorantes, dadores de sabor ácido, especias y similares utilizados normalmente), diluyentes y otros aditivos similares.

La cantidad utilizada variará de acuerdo con los síntomas, edad, etc, aunque cuando se administre por vía oral a un adulto se puede utilizar una cantidad comprendida entre el límite inferior de 1 mg (preferentemente 10 mg) y un límite superior de 1.000 mg (preferentemente 500 mg) por vez y cuando se administre por vía intravenosa se puede utilizar en una cantidad comprendida entre un límite inferior de 0,5 mg (preferentemente 5 mg) y un límite superior de 500 mg (preferentemente 250 mg) por vez, entre una y seis veces al día de acuerdo con los síntomas.

### Forma óptima para llevar a cabo la invención

A continuación, la presente invención se explica todavía con mayor detalle proporcionando algunos ejemplos de producción, ejemplos experimentales y de preparación, aunque la invención no está limitada a éstos.

## ES 2 330 090 T3

### Ejemplo de producción 1

*6-Etil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina (compuesto ejemplificado N° 4-6)*

5 (1A) *2,4-dicloro-6-etil-1,3,5-triazina*

Este compuesto se preparó en base a un procedimiento conocido [Helv. Chem. Acta, 33, 1365-1369 (1950)]. Es decir, se disolvió 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (4,61 g, 25,0 mmol) en benceno (50,0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la disolución se enfrió con un baño de hielo.

10

Mientras se agitaba la disolución, se añadió lentamente bromuro de etilmagnesio (disolución en éter 3,0 M, 10,0 mL) durante 20 minutos y la agitación se llevó a cabo durante 30 minutos más mientras se enfriaba en un baño de hielo. La reacción se controló mediante cromatografía de capa fina y, después de la finalización de la reacción, se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (20,0 mL) al líquido de reacción y se llevó a cabo agitación. También se añadió éter (200 mL) y se llevó a cabo la separación del líquido. Se separó la capa orgánica obtenida, se lavó con agua destilada (20,0 mL) y a continuación con disolución saturada de cloruro de sodio (20,0 mL), después de lo cual se llevó a cabo el secado con sulfato de magnesio anhidro. El compuesto diana en bruto se obtuvo mediante la eliminación del disolvente por destilación a presión reducida.

15

20 El compuesto bruto así obtenido se purificó usando cromatografía en gel de sílice (disolvente de elución: hexano/acetato de etilo= 100/1, v/v) y se obtuvo el compuesto diana (2,67 g, 60% de rendimiento).

(1B) *6-etil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina*

25

Después de disolver 3-aminofenol (2,18 g, 20 mmol) en 1,4-dioxano (20,0 mL), se añadió 2,4-dicloro-6-etil-1,3,5-triazina (1,78 g, 10 mmol) y se llevó a cabo agitación durante 3 horas a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno.

30

Después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó mediante destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante la utilización de cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno/metanol= 20/1, v/v) y se obtuvo el compuesto diana (2,26 g, 70% de rendimiento).

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 1,29 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,68 (2H, q, J = 7,6 Hz), 6,59 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,04 (2H, brs), 7,13 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,2 Hz).

35

Espectro de masas (IE), m/z: 323 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo de producción 2

40

*2-Etil-N,N'-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-3)*

(2A) *4,6-dicloro-2-etilpirimidina*

45

La preparación se llevó a cabo en base a un procedimiento conocido [J. Org., Vol. 18, 653-656 (1953)]. Es decir, se añadió una cantidad en exceso de cloruro de fosforilo (6,34 mL, 70,0 mmol) a 2-etil-1H-pirimidino-4,6-diona (1,40 g, 10,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de que el material sólido se había disuelto por completo, se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y el cloruro de fosforilo sin reaccionar se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se añadió a hielo finamente picado (200 g) y se dejó allí. Después de que se hubo fundido el hielo, se añadió éter (200 mL) a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la separación del líquido. Se separó la capa orgánica obtenida, se lavó con agua destilada (20,0 mL) y a continuación con disolución acuosa saturada de cloruro de sodio (20,0 mL), después de lo cual se llevó a cabo el secado con sulfato de magnesio anhidro. El compuesto diana en bruto (1,68 g, rendimiento bruto 95%) se obtuvo mediante la eliminación del disolvente por destilación a presión reducida.

55

El compuesto bruto obtenido se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

(2B) *2-etil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina*

60

Después de disolver 3-aminofenol (1,09 g, 10,0 mmol) en 2-etoxietanol (5,0 mL), se añadió 4,6-dicloro-2-etilpirimidina (0,89 g, 5,0 mmol) y se llevó a cabo agitación durante 5 horas a 130°C.

65

La reacción se controló mediante cromatografía de capa fina y, después de la finalización de la reacción, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno/metanol= 20/1, v/v) y se obtuvo el compuesto diana (0,97 g, 60% de rendimiento).

## ES 2 330 090 T3

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 1,27 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,4 Hz), 6,06 (1H, s), 6,37 (2H, m), 6,96 (2H, m), 7,01-7,09 (4H, m), 8,91 (2H, brs), 9,27 (2H, m).

Espectro de masas (IE), m/z: 322 (M<sup>+</sup>).

5

### Ejemplo de producción 3

*2-Metil-N-(3-hidroxifenil)-N-(3-metoxifenil)-pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-108)*

10

(3A) *2-metil-4-cloro-6-(3-hidroxifenilamino)-pirimidina*

Se añadió lentamente 4,6-dicloro-2-metilpirimidina (1,63 g, 10,0 mmol) preparado en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2A anterior mediante la utilización de 2-metil-1H-pirimidino-4,6-diona en lugar de la 2-etil-1H-pirimidino-4,6-diona, a una disolución de 3-aminofenol (1,09 g, 10,0 mmol) en 2-etoxietanol (5,0 mL) y la mezcla de reacción se calentó durante 4 horas a 130°C. La reacción se controló mediante cromatografía de capa fina y, después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el polvo precipitado de color blanco se filtró. El producto bruto filtrado se utilizó en la reacción posterior sin purificación adicional (1,76 g, rendimiento bruto 75%).

15

20

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 2,42 (3H, s), 6,50 (1H, m), 6,73 (1H, s), 7,05 (1H, m), 7,12 (1H, m), 7,19 (1H, s), 10,00 (1H, s).

Espectro de masas (IE), m/z: 234 (M-H<sup>+</sup>).

25

(3B) *2-metil-N-(3-hidroxifenil)-N-(3-metoxifenil)-pirimidino-4,6-diamina*

Se añadió 2-metil-4-cloro-6-(3-hidroxifenilamino)pirimidina (0,71 g, 3,0 mmol) a una disolución de 3-metoxianilina (0,37 g, 3,0 mmol) en 2-etoxietanol (2,0 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 130°C.

30

La reacción se controló mediante cromatografía de capa fina y, al final de la reacción, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución: cloruro de metileno/metanol= 20/1, v/v) y se obtuvo el compuesto diana (0,48 g, 50% de rendimiento).

35

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 2,40 (3H, s), 3,75 (3H, s), 6,16 (1H, s), 6,59-6,74 (4H, m), 6,75 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,83 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,95 (2H, brs), 7,13 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,18 (1H, t, J = 8,0 Hz).

40

Espectro de masas (IE), m/z: 322 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo de producción 4

*2-Metil-N,N'-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-2)*

45

Este compuesto se obtuvo (60% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 4,6-dicloro-2-metilpirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 2,35 (3H, s), 6,05 (1H, s), 6,35 (2H, m), 6,92 (2H, m), 7,00-7,10 (4H, m), 8,95 (1H, brs), 9,30 (1H, s).

50

Espectro de masas (IE), m/z: 308 (M<sup>+</sup>).

55

### Ejemplo de producción 5

*N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-1)*

Este compuesto se obtuvo (60% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 4,6-dicloropirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina.

60

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 6,20 (1H, s), 6,38 (2H, m), 6,92 (2H, m), 7,01-7,13 (4H, m), 8,25 (1H, s), 9,02 (1H, s), 9,31 (1H, s).

65

Espectro de masas (IE), m/z: 294 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 330 090 T3

### Ejemplo de producción 6

*N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-2,4-diamina (compuesto ejemplificado N° 2-1)*

5 Este compuesto se obtuvo (80% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 2,4-dicloropirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 6,46 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,63 (2H, m), 6,85 (1H, s), 6,95-7,06 (2H, m), 7,10-7,30 (3H, m), 7,93 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,62 (1H, brs), 10,47 (1H, s), 10,80 (1H, s).

10

Espectro de masas (IE), m/z: 294 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo de producción 7

15

*5,6-Dimetil-N,N'-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-2,4-diamina (compuesto ejemplificado N° 2-11)*

Este compuesto se obtuvo (78% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 2,4-dicloro-5,6-dimetilpirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina.

20

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 2,12 (3H, s), 2,37 (3H, s), 6,49 (1H, dd, J = 1,6, 8,2 Hz), 6,67 (2H, m), 6,88 (1H, t, J = 1,6 Hz), 6,94-7,20 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,18 (1H, t, J = 8,2 Hz), 9,40-9,60 (4H, brs).

25

Espectro de masas (IE), m/z: 322 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo de producción 8

30

*2-Butil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-6)*

Este compuesto se obtuvo (73% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 4,6-dicloro-2-butilpirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina.

35

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,38 (2H, sexteto, J = 7,5 Hz), 1,76 (2H, quinteto, J = 7,5 Hz), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 6,08 (1H, s), 6,44 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 6,95 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,00 (2H, m), 7,08 (2H, t, J = 8,0 Hz), 9,17 (2H, s), 9,40 (2H, s).

40

Espectro de masas (IE), m/z: 350 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo de producción 9

45

*2-Propil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado 1-4)*

Este compuesto se obtuvo (68% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 4,6-dicloro-2-propilpirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina.

50

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 0,96 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,79 (2H, sexteto, J = 7,2 Hz), 2,58 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,06 (1H, s), 6,37 (2H, dd, J = 1,2, 7,6 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,02-7,07 (4H, m), 8,90 (2H, s), 9,28 (2H, s).

Espectro de masas (IE), m/z: 336 (M<sup>+</sup>).

55

### Ejemplo de producción 10

*N,N-bis(3-hidroxifenil)-6-propil-1,3,5-triazino-2,4-diamina (compuesto ejemplificado 4-11)*

60

Este compuesto se obtuvo (62% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 1B mediante la utilización de 2,4-dicloro-6-propil-1,3,5-triazina en lugar de 2,4-dicloro-6-etil-1,3,5-triazina.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 0,96 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,77 (2H, sextet, J = 7,2 Hz), 2,51 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,42 (2H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 7,05 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,14 (2H, brs), 7,31 (2H, d, J = 8,0 Hz), 9,26 (2H, brs), 9,51 (2H, brs).

65

Espectro de masas (IE), m/z: 337 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 330 090 T3

### Ejemplo de producción 11

*N-etil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-2-metilpirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-30)*

5 Este compuesto se obtuvo (45% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 3B mediante la utilización de 3-etilaminofenol en lugar de 3-metoxianilina.

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 1,06 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,32 (3H, s), 3,87 (2H, q, J = 7,3 Hz), 5,39 (1H, s), 6,25 (1H, dd, J = 2,2, 8,0 Hz), 6,61 (1H, m), 6,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 2,2, 8,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,05 (1H, m), 7,25 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,28 (1H, s), 8,68 (1H, s), 9,17 (1H, brs), 9,65 (2H, brs).

Espectro de masas (IE), m/z: 336 (M<sup>+</sup>).

### 15 Ejemplo de producción 12

*N,N-bis(3-hidroxifenil)piridazino-3,6-diamina (compuesto ejemplificado 5-1)*

20 Este compuesto se obtuvo (55% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 3,6-dicloropiridazina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina.

25 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 6,28 (2H, dd, J = 2,2, 7,7 Hz), 6,96-7,07 (4H, m), 7,06 (2H, s), 7,44 (2H, t, J = 2,2 Hz), 8,78 (1H, s), 9,23 (1H, s).

Espectro de masas (IE), m/z: 294 (M<sup>+</sup>).

### 30 Ejemplo de producción 13

*2-Amino-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-22)*

35 Este compuesto se obtuvo (55% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 2-amino-4,6-dicloropirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 5,49 (1H, s), 6,35 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,75 (2H, brs), 6,71-6,86 (4H, m), 6,96 (2H, t, J = 8,0 Hz), 9,14 (2H, brs), 9,36 (2H, brs).

40 Espectro de masas (FAB), m/z: 310 (M+H<sup>+</sup>).

### Ejemplo de producción 14

*2-Metiltio-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-20)*

45 Este compuesto se obtuvo (62% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 4,6-dicloro-2-metiltio-pirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina.

50 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 2,48 (3H, s), 5,91 (1H, s), 6,39 (2H, dd, J = 1,4, 8,0 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,99 (2H, m), 7,06 (2H, t, J = 8,0 Hz), 9,01 (2H, s), 9,31 (2H, s).

Espectro de masas (IE), m/z: 340 (M<sup>+</sup>).

### 55 Ejemplo de producción 15

*2-Metiltio-N,N-diethyl-N,N-bis(3-hidroxifenil)-pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-71)*

60 Este compuesto se obtuvo (43% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 4,6-dicloro-2-metiltio-pirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina y mediante la utilización de 3-etilaminofenol en lugar de 3-aminofenol.

65 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 1,04 (6H, t, J = 7,3 Hz), 2,42 (3H, s), 3,80 (4H, q, J = 7,3 Hz), 4,87 (1H, s), 6,50-6,60 (6H, m), 7,09 (2H, t, J = 8,0 Hz), 9,42 (2H, brs).

Espectro de masas (IE), m/z: 396 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 330 090 T3

### Ejemplo de producción 16

*6-Butoxi-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina (compuesto ejemplificado N° 4-81)*

5 Este compuesto se obtuvo (62% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 1B mediante la utilización de 6-butoxi-2,4-dicloro-1,3,5-triazina (10,0 mmol) en lugar de 2,4-dicloro-6-etil-1,3,5-triazina.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 0,94 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,42 (2H, sexteto, J = 7,2 Hz), 1,70 (2H, quinteto, J = 7,2 Hz), 4,31 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,43 (2H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 7,05 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,14 (2H, brs),  
10 7,25 (2H, brs), 9,28 (2H, brs), 9,45 (2H, brs).

Espectro de masas (FAB), m/z: 368 (M+H<sup>+</sup>).

### 15 Ejemplo de producción 17

*6-Butoxi-N,N-dietil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina (compuesto ejemplificado N° 4-85)*

20 Este compuesto se obtuvo (47% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 1B mediante la utilización de 6-butoxi-2,4-dicloro-1,3,5-triazina en lugar de 2,4-dicloro-6-etil-1,3,5-triazina y mediante la utilización de 3-etilaminofenol en lugar de 3-aminofenol.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 0,83 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,08 (6H, m), 1,24 (2H, m), 1,52 (2H, m),  
25 3,79 (4H, m), 4,02 (2H, m), 6,60-6,70 (6H, m), 7,15 (2H, t, J = 8,0 Hz).

Espectro de masas (FAB), m/z: 424 (M+H<sup>+</sup>).

### Ejemplo de producción 18

30

*N,N-bis(3-hidroxifenil)-5-nitropirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-173)*

Este compuesto se obtuvo (80% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina.

35

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 6,65 (2H, m), 7,95 (2H, m), 7,10-7,22 (4H, m), 8,20 (1H, s), 9,60  
(2H, m), 10,80 (2H, brs).

Espectro de masas (IE), m/z: 339 (M<sup>+</sup>).

40

### Ejemplo de producción 19

45

*N,N-bis(3-hidroxi-2-metilfenil)pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-86)*

Este compuesto se obtuvo (40% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 4,6-dicloropirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina y mediante la utilización de 3-amino-2-metilfenol en lugar de 3-aminofenol.

50 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 1,95 (6H, s), 5,48 (1H, s), 6,61 (2H, d, J = 5,3 Hz), 6,73 (2H, d, J = 5,3 Hz), 6,92 (2H, d, J = 5,3 Hz), 8,00 (1H, s), 8,29 (1H, s), 9,30 (1H, brs).

Espectro de masas (IE), m/z: 322 (M<sup>+</sup>).

55

### Ejemplo de producción 20

60

*N,N-(3-hidroxi-2-metilfenil)pirimidino-2,4-diamina (compuesto ejemplificado N° 2-101)*

Este compuesto se obtuvo (50% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 2,4-dicloropirimidina (0,74 g, 5,00 mmol) en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina y mediante la utilización de 3-amino-2-metilfenol en lugar de 3-aminofenol.

Espectro de masas (IE), m/z: 322 (M<sup>+</sup>).

65

## ES 2 330 090 T3

### Ejemplo de producción 21

*N,N-bis(3-hidroxi-4-metoxifenil)pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-88)*

5 Este compuesto se obtuvo (67% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 4,6-dicloropirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina y mediante la utilización de 3-amino-4-metoxifenol en lugar de 3-aminofenol.

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 3,73 (6H, s), 5,93 (1H, s), 6,81 (4H, m), 7,00 (2H, s), 8,12 (1H, s), 8,71 (1H, brs), 8,99 (1H, brs).

Espectro de masas (IE), m/z: 354 (M<sup>+</sup>).

### 15 Ejemplo de producción 22

*6-Metil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-2,4-diamina (compuesto ejemplificado 2-6)*

20 Este compuesto se obtuvo (71% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina.

25 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 2,36 (3H, s), 6,17 (1H, s), 6,46 (1H, dd, J = 1,9, 8,5 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 1,9, 8,5 Hz), 6,94 (1H, s), 7,01-7,12 (3H, m), 7,20 (2H, t, J = 8,5 Hz), 9,35 (1H, s), 9,44 (1H, s), 9,50 (1H, brs), 9,80 (1H, brs).

Espectro de masas (IE), m/z: 308 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo de producción 23

30 *2-Metil-N-(3-clorofenil)-N-(3-hidroxifenil)-pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado 1-161)*

35 Este compuesto se obtuvo (57% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 3B mediante la utilización de 3-cloroanilina en lugar de 3-metoxianilina.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 3,49 (3H, s), 6,10 (1H, s), 6,62 (1H, dd, J = 2,0, 7,6 Hz), 6,73-6,78 (3H, m), 7,04-7,11 (2H, m), 7,17-7,25 (2H, m), 7,33 (1H, t, J = 2,0 Hz).

40 Espectro de masas (IE), m/z: 326 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo de producción 24

45 *2-Metil-N,N-bis(4,6-difluoro-3-hidroxifenol)-pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-171)*

Este compuesto se obtuvo (57% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 4,6-dicloro-2-metilpirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina y mediante la utilización de 5-amino-2,4-difluorofenol en lugar de 3-aminofenol.

50 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 2,30 (3H, s), 5,77 (1H, s), 7,21 (2H, t, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 11,0 Hz), 7,41 (2H, t, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub> = 8,8 Hz), 8,58 (2H, brs), 9,79 (2H, brs).

Espectro de masas (IE), m/z: 380 (M<sup>+</sup>).

### 55 Ejemplo de producción 25

*2-Isopropil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-5)*

60 Este compuesto se obtuvo (65% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 4,6-dicloro-2-isopropilpirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina.

65 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz),  $\delta$ : 1,32 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,88 (1H, septeto, J = 6,9 Hz), 6,08 (1H, s), 6,47 (2H, ddd, J = 0,9, 2,2, 8,1 Hz), 6,90 (2H, ddd, J = 0,9, 2,2, 8,1 Hz), 6,98 (2H, t, J = 2,2 Hz), 7,09 (2H, t, J = 8,1 Hz).

Espectro de masas (IE), m/z: 336 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 330 090 T3

### Ejemplo de producción 26

*2-Metil-N,N-bis(3-hidroxi-5-trifluorometilfenil)-pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-90)*

5 Este compuesto se obtuvo (43% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 4,6-dicloro-2-metilpirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina y mediante la utilización de 3-amino-5-trifluorometilfenol en lugar de 3-aminofenol.

10 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz), δ: 2,46 (3H, s), 6,05 (1H, s), 6,68 (2H, m), 7,30 (2H, m), 7,34 (2H, t, J = 2,0 Hz).

Espectro de masas (IE), m/z: 444 (M<sup>+</sup>).

### 15 Ejemplo de producción 27

*N,N-bis(3-hidroxifenil)-6-metil-1,3,5-triazino-2,4-diamina (compuesto ejemplificado N° 4-1)*

20 Este compuesto se obtuvo (73% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 1B mediante la utilización de 2,4-dicloro-6-metil-1,3,5-triazina en lugar de 2,4-dicloro-6-etil-1,3,5-triazina.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz), δ: 2,29 (3H, s), 6,43 (2H, dd, J = 2,4, 8,0 Hz), 7,06 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,13 (2H, brs), 7,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 9,27 (2H, brs), 9,53 (2H, brs).

25 Espectro de masas (IE), m/z: 309 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo de producción 28

30 *6-Butil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina (compuesto ejemplificado N° 4-21)*

Este compuesto se obtuvo (68% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 1B mediante la utilización de 6-butil-2,4-dicloro-1,3,5-triazina en lugar de 2,4-dicloro-6-etil-1,3,5-triazina.

35 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz), δ: 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,37 (2H, sexteto, J = 7/3 Hz), 1,73 (2H, quinteto, J = 8,0 Hz), 2,51 (2H, m), 6,42 (2H, dd, J = 2,5, 8,0 Hz), 7,05 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,13 (2H, s), 7,31 (2H, d, J = 8,0 Hz), 9,26 (2H, brs), 9,51 (2H, brs).

40 Espectro de masas (IE), m/z: 351 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo de producción 29

*N,N-dimetil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-28)*

45 Este compuesto se obtuvo (43% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 4,6-dicloropirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina y mediante la utilización de 3-metilaminofenol en lugar de 3-aminofenol.

50 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz), δ: 3,28 (6H, s), 5,50 (1H, s), 6,54-6,64 (6H, m), 7,11 (2H, t, J = 8,0 Hz), 8,21 (1H, s), 9,50 (2H, brs).

Espectro de masas (IE), m/z: 340 (M<sup>+</sup>).

55

### Ejemplo de producción 30

*2-Metil-N,N-dimetil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-pirimidino-4,6-diamina (compuesto ejemplificado N° 1-31)*

60 Este compuesto se obtuvo (45% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 2B mediante la utilización de 4,6-dicloro-2-metilpirimidina en lugar de 4,6-dicloro-2-etilpirimidina y mediante la utilización de 3-metilaminofenol en lugar de 3-aminofenol.

65 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz), δ: 2,31 (3H, s), 3,28 (6H, s), 5,35 (1H, s), 6,53-6,61 (6H, m), 7,09 (2H, t, J = 8,0 Hz), 9,48 (2H, brs).

Espectro de masas (IE), m/z: 336 (M<sup>+</sup>).

## ES 2 330 090 T3

### Ejemplo de producción 31

*6-Isobutil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina (compuesto ejemplificado N° 4-26)*

5 Este compuesto se obtuvo (50% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 1B mediante la utilización de 6-isobutil-2,4-dicloro-1,3,5-triazina en lugar de 2,4-dicloro-6-etil-1,3,5-triazina.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 0,99 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,42 (1H, m), 2,49 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,54 (2H, dd, J = 1,5, 8,0 Hz), 7,00-7,09 (2H, m), 7,11 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,21 (2H, m).

10 Espectro de masas (IE), m/z: 351 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo de producción 32

15 *6-Etil-N,N-bis(3-hidroxi-4-metilfenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina (compuesto ejemplificado N° 4-212)*

Este compuesto se obtuvo (55% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 1B mediante la utilización de 3-amino-3-metilfenol *{sic}* en lugar de 3-aminofenol.

20 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 1,13 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,96 (6H, s), 2,51 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,98 (2H, brs), 7,02 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Espectro de masas (IE), m/z: 351 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo de producción 33

*6-t-Butil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina (compuesto ejemplificado N° 4-36)*

30 Este compuesto se obtuvo (48% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 1B mediante la utilización de 6-t-butil-2,4-dicloro-1,3,5-triazina en lugar de 2,4-dicloro-6-etil-1,3,5-triazina.

Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 1,32 (9H, s), 6,43 (2H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 7,06 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,20 (2H, brs), 7,34 (2H, d, J = 8,0 Hz), 9,27 (2H, brs), 9,39 (2H, brs).

35 Espectro de masas (IE), m/z: 351 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo de producción 34

40 *6-s-Butil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina (compuesto ejemplificado 4-31)*

Este compuesto se obtuvo (52% de rendimiento) en base al procedimiento descrito en el ejemplo de producción 1B mediante la utilización de 6-s-butil-2,4-dicloro-1,3,5-triazina en lugar de 2,4-dicloro-6-etil-1,3,5-triazina.

45 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz),  $\delta$ : 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,59 (1H, ddq, J = 6,4, 7,4, 14,0 Hz), 1,83 (1H, ddq, J = 6,4, 7,4, 14,0 Hz), 2,60 (1H, ddq, J = 6,4, 6,4, 6,4 Hz), 4,00 (2H, brs), 6,51 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,09 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,12 (2H, s), 7,27 (2H, d, J = 7,5 Hz), 9,40 (1H, brs), 9,90 (1H, brs).

50 Espectro de masas (IE), m/z: 351 (M<sup>+</sup>).

### Ejemplo 1

*Acción en la inhibición de la disminución de la capacidad de reducción de MTT*

55 Las células HeLa utilizadas se adquirieron a Dainippon Pharmaceutical Co.

60 Las células HeLa se sembraron mediante la suspensión en MEM (medio esencial mínimo; producido por Sigma Chemical Co.) que contenía 10% de SBF (suero bovino fetal) inactivado de forma que había 1.000 por pocillo en una microplaca de 96 pocillos y a continuación se llevó a cabo el cultivo durante la noche en un incubador a 37°C en presencia de 5% de CO<sub>2</sub>.

65 El compuesto de ensayo se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO) y se diluyó con el medio MEM de forma que la concentración final de DMSO no era mayor de 0,1% en peso y se añadió a las células sembradas el día anterior. Se añadió una disolución de la proteína  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ 1-40: producida por Sigma Chemical Co.) disuelta en medio MEM de forma que la concentración final de A $\beta$ 1-40 fue de 100 ng/mL. Durante la noche se llevó a cabo el cultivo mediante la utilización de un incubador a 37°C en presencia de 5% de CO<sub>2</sub>, con 100  $\mu$ L/pocillo de medio MEM que contenía 5% de SBF desactivado.

## ES 2 330 090 T3

Ahora bien, antes de su uso, la A $\beta$ 1-40 se había disuelto en tampón y se había mantenido durante la noche de forma que coagulase el amiloide.

5 Para determinar la proporción porcentual de inhibición del compuesto de ensayo, también se incubaron durante la noche bajo las mismas condiciones células solas, células en las que se había añadido A $\beta$ 1-40 y células en las que sólo se había añadido el compuesto de ensayo.

10 Al día siguiente, se añadieron 10  $\mu$ L/pocillo de MTT [bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio: producido por Wako Pure Chemical Industries] preparado a una concentración de 5 mg/mL con solución salina tamponada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés) y se llevó a cabo la incubación durante 2 horas a 37°C en presencia de 5% de CO<sub>2</sub>. A continuación se eliminó el medio y el colorante formazán producido se midió colorimétricamente (A570 nm - A650 nm) mediante la utilización de un lector de microplacas (fabricado por Molecular Devices Co.), mediante disolución con la adición de 100  $\mu$ L de isopropanol por pocillo. De este modo, se midió el cambio en la capacidad de reducción de MTT de las células HeLa.

15 La proporción porcentual de inhibición (%) producida por el compuesto de ensayo se determinó a partir de la siguiente fórmula.

$$20 \text{ inhibición(\%)} = [(a - b)/(a - c)] \times 100$$

en la que

25 a= capacidad de reducción de MTT en el caso de células sin tratar

b= capacidad de reducción de MTT cuando se añaden A $\beta$ 1-40 y el compuesto de ensayo

c= capacidad de reducción de MTT cuando sólo se añade A $\beta$ 1-40

30 La Tabla 6 muestra la acción en la inhibición de la disminución de la capacidad de reducción de MTT por A $\beta$ 1-40 (100 nM) en células HeLa, representada por la concentración inhibidora del 50% (CI50).

Tal como se puede observar en la Tabla 6, los compuestos de la presente invención muestran una excelente acción en la inhibición de la disminución de la capacidad de reducción de MTT.

35

TABLA 6

Compuesto de ensayo	CI50 ( $\mu$ m)
40 compuesto del ejemplo de producción 1	3,5
compuesto del ejemplo de producción 2	1,9
45 compuesto del ejemplo de producción 4	6,0
compuesto del ejemplo de producción 5	9,6
compuesto del ejemplo de producción 6	6,7
50 compuesto del ejemplo de producción 8	5,5
compuesto del ejemplo de producción 9	2,4
compuesto del ejemplo de producción 10	4,2
55 compuesto del ejemplo de producción 13	5,5
compuesto del ejemplo de producción 18	3,8
60 compuesto del ejemplo de producción 27	2,4
compuesto del ejemplo de producción 33	2,2
compuesto del ejemplo de producción 34	4,1
65 compuesto del ejemplo de producción 35	2,1
compuesto del ejemplo de producción 36	5,8

## ES 2 330 090 T3

Cuando se llevó a cabo la prueba mediante el mismo procedimiento que el indicado anteriormente utilizando 4-(7-hidroxi-2,4,4-trimetil-croman-4-il)benceno-1,3-diol y se midió la acción en la supresión de la disminución de la función de MTT como la concentración inhibidora del 50% (CI50), el resultado medido que se obtuvo fue 12  $\mu$ M.

### 5 Ejemplo 2

#### *Acción en la supresión de la inhibición de la potenciación a largo plazo*

10 El procedimiento para el estudio de la supresión del empeoramiento de la potenciación a largo plazo se basó en el procedimiento descrito en J. Neurosci. Vol. 20, 2003-10 (2000). Es decir, se prepararon secciones agudas de 400  $\mu$ m de espesor del hipocampo de cerebros de ratas Wistar macho de 3-4 semanas de edad. Estas secciones agudas se sumergieron en fluido cerebroespinal artificial en el que se habían disuelto proteína  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ 1-42: producida por Sigma Chemical Co.) y compuesto de los ejemplos de producción 1 ó 12 y se llevó a cabo un pretratamiento durante 15 5 horas.

En la medida realizada utilizando el compuesto del ejemplo de producción 1, la concentración de la  $A\beta$ 1-42 en el fluido cerebroespinal fue de 500 nM y la concentración del compuesto del ejemplo de producción 1 fue de 1  $\mu$ g/mL. En la medida realizada utilizando el compuesto del ejemplo de producción 12, la concentración de la  $A\beta$ 1-42 en el fluido cerebroespinal fue de 1  $\mu$ M y la concentración del compuesto del ejemplo de producción 12 fue de 3  $\mu$ g/mL. Ahora bien, la  $A\beta$ 1-42 se utilizó después de la coagulación del amiloide lograda dejándola durante la noche.

A las secciones agudas pretratadas se les aplicaron 100 pulsos de estimulación de alta frecuencia a 100 Hz y se midió el potencial postsináptico de excitación de campo (fEPSP, por sus siglas en inglés) por medio de un procedimiento de registro extracelular.

El fEPSP se midió a intervalos de 30 segundos después de la aplicación de la estimulación de alta frecuencia y se midió la pendiente del fEPSP (unidades [%]). Se determinaron los valores medios de la pendiente durante los 0-20 minutos, 20-40 minutos y 40-60 minutos. Este ensayo se repitió cinco veces. Los resultados se muestran en la Tabla 7. En la tabla, las cifras son los valores medios  $\pm$  la desviación típica para las cinco medias obtenidas en los cinco ensayos. "Ensayo 1" muestra las medidas realizadas empleando el compuesto del ejemplo de producción 1 y "Ensayo 2" muestra las medidas realizadas empleando el compuesto del ejemplo de producción 12. " $A\beta$ " denota la  $A\beta$ 1-42.

Como controles, se realizaron medidas del fEPSP [mV] bajo las mismas condiciones para secciones agudas pretratadas sólo con el fluido cerebroespinal, secciones agudas pretratadas con el fluido cerebroespinal en el que se había disuelto  $A\beta$ 1-42 y secciones agudas pretratadas con fluido cerebroespinal en el que sólo se había disuelto el compuesto del ejemplo de producción 1 ó 12 y a continuación se obtuvo el valor medio de la pendiente [%] del fEPSP.

(Tabla pasa a página siguiente)

## ES 2 330 090 T3

TABLA 7

		Valor de la pendiente del fEPSP [%]		
		0-20 minutos	20-40 minutos	40-60 minutos
Ensayo 1				
Grupo de control	158,8 ± 5,2	157,5 ± 4,2	155,6 ± 5,4	
Aβ (500 nM)	145,8 ± 5,8	136,1 ± 4,0	113,0 ± 2,6	
Compuesto ej. prod. 1* (1 μg/mL)	155,3 ± 3,4	156,5 ± 3,9	155,8 ± 5,0	
Aβ (500 nM) + compuesto ej. prod. 1 (1 μg/mL)	150,0 ± 8,4	149,6 ± 6,9	151,2 ± 7,5	
Ensayo 2				
Grupo de control	145,8 ± 5,8	136,1 ± 4,0	113,0 ± 2,6	
Aβ (1 μM)	132,3 ± 8,8	114,4 ± 6,4	103,7 ± 5,4	
Compuesto ej. prod. 12** (3 μg/mL)	175,3 ± 7,4	162,9 ± 9,8	160,8 ± 10,3	
Aβ (1 μM) + compuesto ej. prod. 12 (3 μg/mL)	161,7 ± 2,6	148,1 ± 3,1	146,2 ± 4,6	
Notas: *Compuesto ej. prod. 1 = compuesto del ejemplo de producción 1				
**Compuesto ej. prod. 12 = compuesto del ejemplo de producción 12				

En el grupo de control, mediante la aplicación de estimulación de alta frecuencia, se confirmó un aumento en la transmisión sináptica durante un periodo de 60 minutos. Sin embargo, en el grupo en el que las secciones se habían pretratado durante 5 horas con Aβ1-42, a pesar de que se indujo potenciación a largo plazo, su mantenimiento empeoró.

Por el contrario, mediante el pretratamiento durante 5 horas con Aβ1-42 junto con el compuesto sintetizado en el ejemplo de producción 1 o en el ejemplo de producción 12, que es inactivo por sí solo, se suprimió el empeoramiento de la LTP debido a la Aβ1-42.

Tal como se puede observar en la Tabla 7, los compuestos de la presente invención muestran una excelente acción de supresión contra el empeoramiento de la transmisión sináptica producido por la Aβ.

Se determinaron los valores medios de la pendiente del fEPSP [%] de la misma forma que en el procedimiento de ensayo descrito anteriormente, para 4-(7-hidroxi-2,4,4-trimetil-croman-4-il)benceno-1,3-diol (compuesto A en la tabla). Los valores medidos que se obtuvieron se muestran a continuación.

## ES 2 330 090 T3

TABLA 8

	Valor de la pendiente del fEPSP [%]		
	0-20 minutos	20-40 minutos	40-60 minutos
Grupo de control	158,7 ± 5,1	157,5 ± 4,1	155,5 ± 5,3
Aβ (1 μM)	133,5 ± 9,5	123,8 ± 6,6	122,8 ± 7,1
Compuesto A (1 μg/mL)	168,6 ± 13,0	146,6 ± 15,9	149,7 ± 16,1
Aβ (1 μM) + compuesto A (1 μg/mL)	159,5 ± 6,6	142,8 ± 5,4	137,3 ± 4,5

### Ejemplo 3

#### *Acción de inhibición de la formación de fibrillas de Aβ y acción de descomposición fibrilar de Aβ*

Se evaluaron la acción de inhibición de la formación de fibrillas de Aβ y la acción de descomposición fibrilar de Aβ por medio de la utilización del procedimiento de ensayo de unión de tioflavina. Los detalles del procedimiento de ensayo se basan en el procedimiento descrito en J. Biol. Chem. Vol. 274, 25945-25952 (1999).

En la medida de la inhibición de la formación de fibrillas de Aβ, la concentración de la Aβ1-42 era 25 μM y la concentración del compuesto sintetizado en el ejemplo de producción 4 o en el ejemplo de producción 12 era de 100 μg/mL en cada uno de los casos. La medida de la acción de inhibición de la formación de fibrillas de Aβ se llevó a cabo después de la incubación durante 2 días a 37°C sólo de la Aβ1-42 y de la Aβ1-42 a la que se había añadido el compuesto sintetizado en el ejemplo de producción 4 o en el ejemplo de producción 12.

En la medida de la acción de descomposición fibrilar de Aβ, la concentración de la Aβ1-42 era 25 μM y la concentración del compuesto sintetizado en el ejemplo de producción 4 o en el ejemplo de producción 12 era de 100 μg/mL en cada uno de los casos. Después de incubar la Aβ1-42 durante 2 ó 3 días a 37°C, se añadió o no se añadió el compuesto sintetizado en el ejemplo de producción 4 o en el ejemplo de producción 12 y a continuación se llevó a cabo una incubación adicional durante 2 días, después de la cual se llevó a cabo la medida de la acción de descomposición fibrilar de Aβ.

Las medidas de la acción de inhibición de la formación de fibrillas de Aβ y de la acción de descomposición fibrilar de Aβ se llevaron a cabo mediante la colocación de 100 μL de muestra obtenida mediante el pretratamiento descrito anteriormente, más 800 μL de agua destilada, 1 mL de glicina (100 mM) y 50 μL de tioflavina (100 μM) en una cubeta y mediante la medida de la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 435 nm y a una longitud de onda de fluorescencia de 490 nm.

Los resultados se muestran en la Tabla 9. Las cifras de la tabla muestran las proporciones porcentuales calculadas tomando la intensidad fluorescente obtenida cuando se tomó como 100 la fluorescencia de la muestra obtenida mediante la incubación sólo de Aβ1-42 (25 μM) mediante el procedimiento anterior y medida a una longitud de onda de excitación de 435 nm y a una longitud de onda fluorescente de 490 nm. Las cifras se encuentran en forma de valor medio ± desviación típica, para las entre tres y nueve medias obtenidas en los entre tres y nueve ensayos. En la tabla, "Ensayo 3" muestra las medidas realizadas utilizando el compuesto del ejemplo de producción 4 y "Ensayo 4" muestra las medidas realizadas utilizando el compuesto del ejemplo de producción 12. "Aβ" es para la Aβ1-42.

## ES 2 330 090 T3

TABLA 9

	acción de inhibición de la formación de fibrillas (intensidad fluorescente %)	acción de descomposición fibrilar (intensidad fluorescente %)
5		
10		
15	<u>Ensayo 3</u>	
	A $\beta$ (25 $\mu$ M)	100,00 $\pm$ 1,18
	A $\beta$ (25 $\mu$ M) + compuesto	16,26 $\pm$ 5,30
20	<u>ej. prod. 4* (100 <math>\mu</math>g/mL)</u>	
	<u>Ensayo 4</u>	
	A $\beta$ (25 $\mu$ M)	100,00 $\pm$ 2,24
25	A $\beta$ (25 $\mu$ M) + compuesto	1,69 $\pm$ 1,324
	ej. prod. 12** (100	
30	<u><math>\mu</math>g/mL)</u>	
	Notas: *Compuesto ej. prod. 4 = compuesto del ejemplo de producción 4	
	**Compuesto ej. prod. 12 = compuesto del ejemplo de producción 12	

35

Con A $\beta$  por sí sola, se confirmó una fuerte fluorescencia de tioflavina. Esto muestra que la A $\beta$  forma fibrillas. Sin embargo, en las muestras obtenidas mediante la adición del compuesto del ejemplo de producción 4 o del compuesto del ejemplo de producción 12 antes de la formación de fibrillas, hubo un debilitamiento de la fluorescencia de tioflavina, lo que indicaba que se inhibía la formación de fibrillas de A $\beta$ . También se obtuvieron los mismos resultados con muestras obtenidas mediante la adición del compuesto del ejemplo de producción 4 o del compuesto del ejemplo de producción 12 después de la formación de fibrillas, lo que indica que hubo una acción de descomposición fibrilar de A $\beta$ .

40

Según se muestra en la Tabla 8 {sic}, al igual que los compuestos de la presente invención actúan para inhibir la formación de fibrillas de A $\beta$ , está claro que también actúan para descomponer las fibrillas de A $\beta$  formadas.

45

### Ejemplo de preparación 1

50

*Preparado en polvo que comprende el compuesto del ejemplo de producción 1*

Cuando se mezclan conjuntamente 5 g del compuesto del ejemplo de producción 1, 895 g de lactosa y 100 g de almidón de maíz, se obtiene un preparado en polvo.

55

### Ejemplo de preparación 2

*Gránulos que comprenden el compuesto del ejemplo de producción 1*

60

Después de mezclar 5 g del compuesto del ejemplo de producción 1, se añaden 865 g de lactosa y 100 g de hidroxipropil celulosa con un grado de sustitución bajo, 300 g de disolución acuosa de hidroxipropil celulosa al 10% y se lleva a cabo un amasamiento. La mezcla se extruye y se granula utilizando un granulador y a continuación se seca para obtener un preparado granular (gránulos).

65

Ejemplo de preparación 3

*Cápsulas del compuesto del ejemplo de producción 1*

5 Después de mezclar conjuntamente 5 g del compuesto del ejemplo de producción 1, 115 g de lactosa, 58 g almidón de maíz y 2 g de estearato de magnesio mediante la utilización de una mezcladora en V, se llenan envases de cápsulas del N° 3 con cantidades de 180 mg de la mezcla y se obtienen cápsulas.

10 Ejemplo de preparación 4

*Comprimidos del compuesto del ejemplo de producción 1*

15 Después de mezclar conjuntamente 5 g del compuesto del ejemplo de producción 1, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio en una mezcladora, la obtención de comprimidos se lleva a cabo en una máquina de comprimir para la producción de comprimidos.

**Potencial de aplicación industrial**

20 Los fármacos de la presente invención que contienen un compuesto de fórmula general (I) son excelentes en su acción en la supresión de la caída en la capacidad de reducción de MTT ocasionada por la proteína  $\beta$ -amiloide y en la inhibición del empeoramiento de la potenciación a largo plazo de las células nerviosas del hipocampo, de forma que son útiles como agentes profilácticos o como remedios para la enfermedad de Alzheimer.

25 Los inhibidores de la formación de fibrillas de proteína amiloide de la presente invención son excelentes en su acción en la inhibición de la formación de fibrillas de proteína amiloide y en su acción de descomposición fibrilar de proteína amiloide, de forma que son valiosos como agentes profilácticos o como remedios para las amiloidosis, tales como la enfermedad de Alzheimer, diabetes de tipo 2, amiloidosis inmunoglobulínica, amiloidosis reactiva, amiloidosis familiar, amiloidosis relacionada con la diálisis, amiloidosis senil, amiloidosis cerebrovascular, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalitis espongiiforme bovina (EEB), tembladera, carcinoma medular de tiroides, insulinoma, amiloidosis auricular localizada, amiloidosis cutánea y amiloidosis nodular localizada, preferentemente para la enfermedad de Alzheimer, diabetes de tipo 2, amiloidosis relacionada con la diálisis, amiloidosis familiar, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y EEB, en particular para la enfermedad de Alzheimer y la diabetes de tipo 2.

40 Además, los derivados de heteroarilo que contiene nitrógeno de la presente invención y sus sales farmacéuticamente permitidas son valiosos como agentes profilácticos o como remedios para la enfermedad de Alzheimer de animales de sangre caliente (especialmente en humanos) o como inhibidores de la formación de fibrillas de proteína amiloide.

**Referencias citadas en la descripción**

45 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante se incluye sólo para la conveniencia del lector. No forma parte del documento de patente europea. Incluso teniendo en cuenta que se han recopilado las referencias con gran cuidado, no se puede excluir la presencia de errores u omisiones, quedando exenta la EPO de toda responsabilidad a este respecto.*

**Documentos de patentes citados en la descripción**

- 50
- WO 9628471 A [0018]
  - WO 0012486 A [0019]
  - WO 9832754 A [0018]
  - WO 9506363 PCT [0019]
  - 55 • JP 9095444 A [0018]
  - WO 9936410 A [0019]
  - JP 2000198781 A [0018]
  - WO 9950250 A [0019]
  - WO 0155093 A [0019]
  - WO 0125220 A [0019]
  - 60 • WO 0012485 A [0019] [0057]
  - JP 5032654 A [0055]

**Bibliografía al margen de patentes citada en la descripción**

- 65
- *Ann. Rev. Neurosci.*, 1989, vol. 12, 463 [0004]
  - *Science*, 1990, vol. 250, 279 [0005]

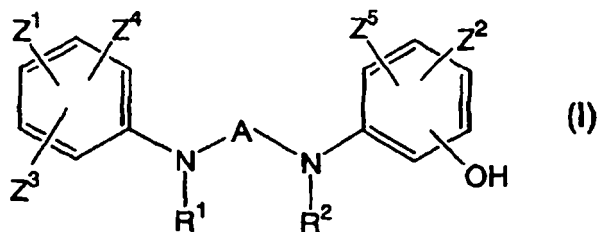
## ES 2 330 090 T3

- *J. Neurochem.*, 1995, vol. 65, 2585 [0005]
- *J. Neurosci. Res.*, 2000, vol. 60, 65 [0007]
- 5 • *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, vol. 95, 6448 [0007]
- *Science*, 1996, vol. 274, 99 [0007]
- *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1994, vol. 204, 76 [0010]
- 10 • *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, vol. 91, 12243 [0010]
- *Biol. Pharm. Bull.*, 1995, vol. 18, 1750 [0010]
- 15 • *Neurosci. Lett.*, 1999, vol. 275 (3), 187-190 [0011]
- **Sipe**, J.D. *Annu. Rev. Biochem.*, 1992, vol. 61, 947-97 [0012] [0013]
- **Pike**, C.J. y col. *J. Neurosci.*, 1993, vol. 13, 1676-1687 [0014]
- 20 • **Lorenzo**, A y col. *Nature*, 1994, vol. 368, 756-760 [0015]
- *Nat. Med.*, 1998, vol. 4, 822-826 [0018]
- 25 • *Neurobiol. Aging*, 1998, vol. 19 (4), 1070 [0018]
- *J. Indian Chem. Soc.*, 1981, vol. 58 (5), 512-13 [0019]
- *Acta Cienc. Indica. Chem.*, 1985, vol. 11 (1), 66-70 [0019]
- 30 • *J. Med. Chem.*, 1966, vol. 9 (3), 423-4 [0019]
- *J. Am. Chem. Soc.*, 1925, vol. 47, 1712-1718 [0065]
- 35 • *J. Heterocyclic Chem.*, 1989, vol. 26, 1255-1259 [0065]
- *Synthesis*, 1997, 1446-1450 [0065]
- *J. Chem. Soc.*, 1949, 3017-3020 [0065]
- 40 • *J. Chem. Soc.*, 1951, 2426-2430 [0065]
- *Synth. Commun.*, 2000, vol. 30, 3639-3644 [0068]
- 45 • *Helv. Chim. Acta*, 1950, vol. 33, 1365-1369 [0071]
- *J. Org. Chem.*, 1952, vol. 17, 1320-1327 [0075]
- *J. Org. Chem.*, 1953, vol. 18, 653-656 [0075]
- 50 • *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, vol. 79, 2230-2232 [0075]
- *Helv. Chem. Acta*, 1950, vol. 33, 1365-1369 [0081]
- 55 • *J. Org.*, 1953, vol. 18, 653-656 [0086]
- *J. Neurosci.*, 2000, vol. 20, 2003-10 [0134]
- 60 • *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, 25945-25952 [0143]

65

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de heteroarilo que contiene nitrógeno o de una sal farmacéuticamente permitida del mismo para la fabricación de un medicamento para la prevención o la cura de la amiloidosis **caracterizado** porque el compuesto es de fórmula general (I)



en la que

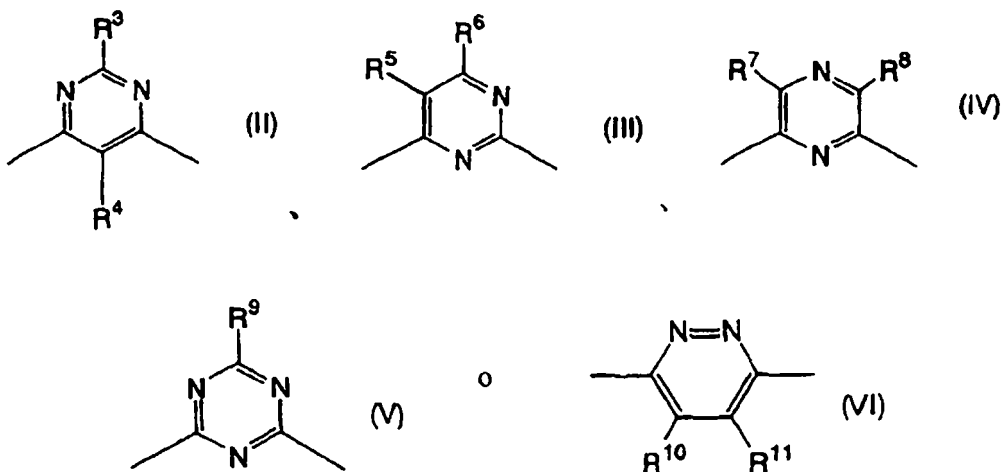
$R^1$  y  $R^2$  representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,

$Z^1$  y  $Z^2$  representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo  $C_{1-6}$ , grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , grupo halo-alquilo  $C_{1-6}$  o un átomo de halógeno,

$Z^3$  representa un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , grupo mercapto, grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , grupo amino, grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$  amino, grupo hidroxilo o un átomo de halógeno,

$Z^4$  y  $Z^5$  representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y

A representa un grupo de fórmula (II) a (VI) mostrado a continuación



en las que

$R^3$  representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo  $C_{1-6}$ , grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , grupo mercapto, grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , grupo amino, grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$  amino o grupo hidroxilo,

$R^4$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro,

$R^5$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,

$R^6$  representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo  $C_{1-6}$ , grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , grupo mercapto, grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , grupo amino, grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$  amino o grupo hidroxilo,

$R^7$  y  $R^8$  representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo  $C_{1-6}$ , grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , grupo mercapto, grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , grupo amino o grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$  amino,

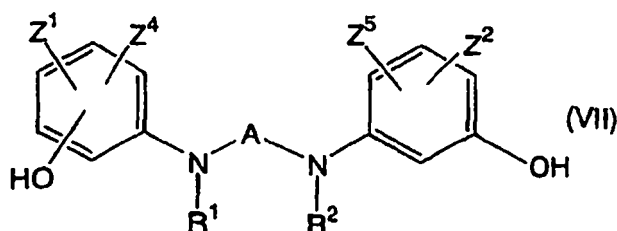
## ES 2 330 090 T3

R<sup>9</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino o grupo hidroxilo

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> o grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que la amiloidosis se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, diabetes de tipo 2, amiloidosis inmunoglobulínica, amiloidosis reactiva, amiloidosis familiar, amiloidosis relacionada con la diálisis, amiloidosis senil, amiloidosis cerebrovascular, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalitis esponjiforme bovina (EEB), tembladera, carcinoma medular de tiroides, insulinoma, amiloidosis auricular localizada, amiloidosis cutánea y amiloidosis nodular localizada.

3. Derivados de heteroarilo que contiene nitrógeno representados por la siguiente fórmula general (VII)



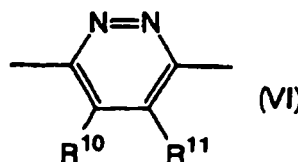
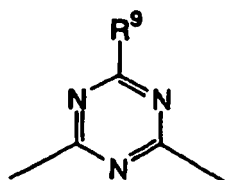
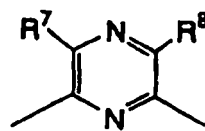
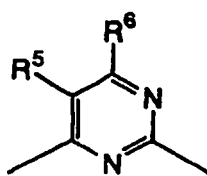
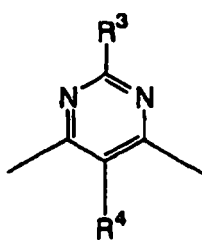
en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, átomo de halógeno o grupo halo-alquilo C<sub>1-6</sub>,

Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y

A representa un grupo de fórmula (II) a (VI) mostrado a continuación



en las que

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino o grupo hidroxilo,

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro,

## ES 2 330 090 T3

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino o grupo hidroxilo,

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino o grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino,

R<sup>9</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino o grupo hidroxilo y

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> o grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino, o sales farmacéuticamente permitidas de los mismos a condición de que en el caso de que el compuesto sea uno en el que A es de fórmula V, éste no sea 2-amino-4,6-di-(metahidroxifenilamino)-s-triazina.

4. Derivados de heteroarilo que contiene nitrógeno o sales farmacéuticamente permitidas de los mismos según la reivindicación 3, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-2</sub>.

5. Derivados de heteroarilo que contiene nitrógeno o sales farmacéuticamente permitidas de los mismos según la reivindicación 3, en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son átomos de hidrógeno.

6. Derivados de heteroarilo que contiene nitrógeno o sales farmacéuticamente permitidas de los mismos según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en los que A es un grupo de fórmula (II) en la que R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-5</sub>, alquiltio C<sub>1-3</sub> o mono- o di-alquil C<sub>1-3</sub> amino y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, un grupo de fórmula (III) en la que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-2</sub>, un grupo de fórmula (IV) en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-2</sub>, un grupo de fórmula (V) en la que R<sup>9</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o alquiltio C<sub>1-4</sub> o un grupo de fórmula (VI) en la que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-3</sub>.

7. Derivados de heteroarilo que contiene nitrógeno o sales farmacéuticamente permitidas de los mismos según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en los que A es un grupo de fórmula (II) en la que R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-5</sub>, alquiltio C<sub>1-3</sub> o mono- o di-alquil C<sub>1-3</sub> amino y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo nitro, un grupo de fórmula (III) en la que R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno y R<sup>6</sup> es un grupo metilo o etilo, un grupo de fórmula (IV) en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> átomos de hidrógeno, un grupo de fórmula (V) en la que R<sup>9</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-5</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> o alquiltio C<sub>1-4</sub> o un grupo de fórmula (VI) en la que R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son átomos de hidrógeno.

8. Derivados de heteroarilo que contiene nitrógeno o sales farmacéuticamente permitidas de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en los que A es un grupo de fórmula (II) en la que R<sup>3</sup> es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-4</sub> o un grupo amino y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo nitro o un grupo de fórmula (V) en la que R<sup>9</sup> es un grupo alquilo C<sub>2-4</sub> o un grupo butoxi.

9. Derivados de heteroarilo que contiene nitrógeno o sales farmacéuticamente permitidas de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en los que A es un grupo de fórmula (II) en la que R<sup>3</sup> es un grupo etilo, propilo, isopropilo o amino y R<sup>4</sup> es un átomo de hidrógeno o R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno o R<sup>4</sup> es un grupo nitro o un grupo de fórmula (V) en la que R<sup>9</sup> es un grupo alquilo C<sub>2-4</sub>.

10. Derivados de heteroarilo que contiene nitrógeno o sales farmacéuticamente permitidas de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en los que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, átomo de cloro o grupo alquilo C<sub>1-2</sub> en posición para- y el grupo hidroxilo en el anillo fenilo al que está unido Z<sup>1</sup> se encuentra en posición meta- y Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> son átomos de hidrógeno.

11. Derivados de heteroarilo que contiene nitrógeno o sales farmacéuticamente permitidas de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en los que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor, átomo de cloro o grupo alquilo C<sub>1-2</sub> en posición para- y el grupo hidroxilo en el anillo fenilo al que está unido Z<sup>1</sup> se encuentra en posición meta- y Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> son átomos de hidrógeno.

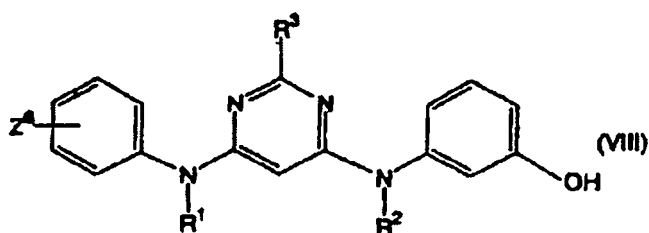
12. Derivados de heteroarilo que contiene nitrógeno o sales farmacéuticamente permitidas de los mismos según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 9, en los que Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> son átomos de hidrógeno o grupos metilo en posición para- y el grupo hidroxilo en el anillo fenilo al que está unido Z<sup>1</sup> se encuentra en posición meta- y Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> son átomos de hidrógeno.

## ES 2 330 090 T3

13. Derivados de pirimidina que se representan por la siguiente fórmula general (VIII), o sales farmacéuticamente permitidas de los mismos.

5

10



15 en la que

$R^1$  y  $R^2$  representan forma respectiva e independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-6}$ ,

20  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo  $C_{1-6}$ , grupo alcoxi  $C_{1-6}$ , grupo mercapto, grupo alquiltio  $C_{1-6}$ , grupo amino, grupo mono- o di-alquil  $C_{1-6}$  amino o grupo hidroxil y

$Z^6$  representa un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  o un átomo de halógeno.

25

14. Derivados de pirimidina o sales farmacéuticamente permitidas de los mismos según la reivindicación 13, en los que  $R^1$  y  $R^2$  son átomos de hidrógeno,  $R^3$  es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-4}$  y  $Z^6$  es un grupo metoxi, etoxi o un átomo de cloro.

30

15. Un derivado de heteroarilo que contiene nitrógeno según la reivindicación 3, que se selecciona entre cualquiera de los siguientes, o las sales farmacéuticamente permitidas de los mismos;

N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina,

35

2-metil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina,

2-etil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina,

2-propil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina,

40

2-isopropil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina,

2-butil-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina,

2-amino-N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina,

45

N,N-bis(3-hidroxifenil)-5-nitropirimidino-4,6-diamina,

N,N-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-2,4-diamina,

50

6-etil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina,

N,N-bis(3-hidroxifenil)-6-propil-1,3,5-triazino-2,4-diamina,

55

6-isobutil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina,

6-sec-butil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina,

6-terc-butil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina,

60

6-etil-N,N-bis(3-hidroxifenil)-4-metilfenil)-1,3,5-triazino-2,4-diamina y

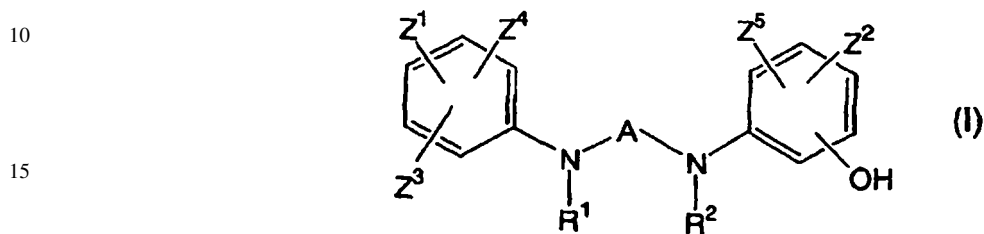
N,N-bis(3-hidroxifenil)piridazino-3,6-diamina.

65

16. Un derivado de heteroarilo que contiene nitrógeno según la reivindicación 3, seleccionado entre los siguientes, o sales farmacéuticamente permitidas de los mismos; 2-metil-N,N'-bis(3-hidroxifenil)pirimidino-4,6-diamina y N,N'-bis(3-hidroxifenil)piridazino-3,6-diamina.

17. Uso de un derivado de heteroarilo que contiene nitrógeno según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 16, o de una sal farmacéuticamente permitida del mismo, para la fabricación de un medicamento para la prevención o la cura de la enfermedad de Alzheimer.

5 18. Una composición farmacéutica **caracterizada** porque contiene como ingrediente activo, como mínimo, un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno representado por la siguiente fórmula general (I)



20 en la que

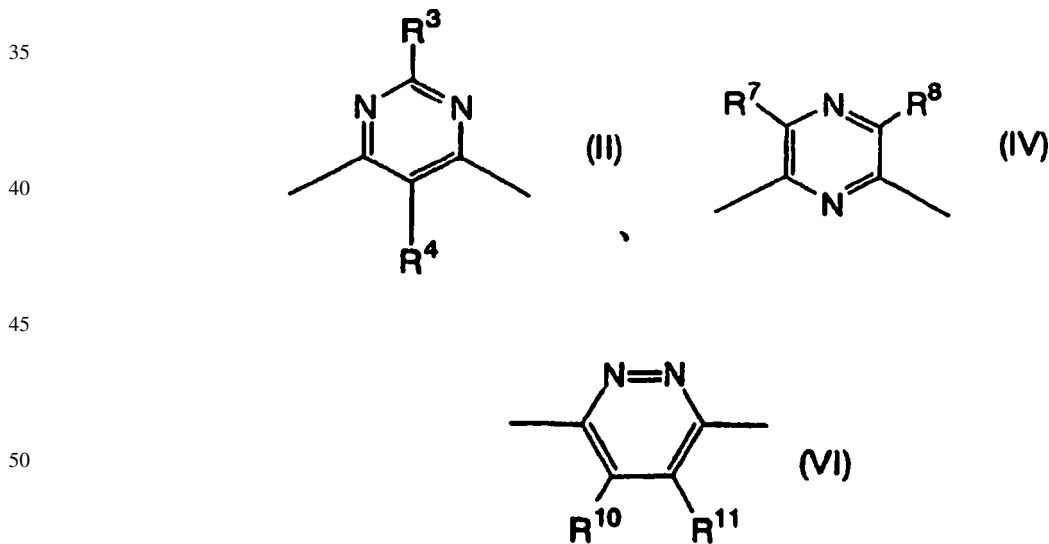
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

25 Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo halo-alquilo C<sub>1-6</sub> o un átomo de halógeno,

Z<sup>3</sup> representa un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino, grupo hidroxilo o un átomo de halógeno,

30 Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y

A representa un grupo de fórmula (II) a (VI) mostrado a continuación



55 en las que

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino o grupo hidroxilo,

60 R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro,

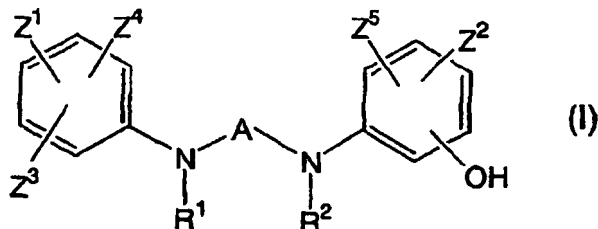
R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino o grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino, y

65 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> o grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino, o una sal farmacéuticamente permitida de los mismos.

## ES 2 330 090 T3

19. Un compuesto de heteroarilo que contiene nitrógeno o una sal farmacéuticamente permitida del mismo para uso en el tratamiento de la amiloidosis

**caracterizado** porque el compuesto es de fórmula general I



en la que

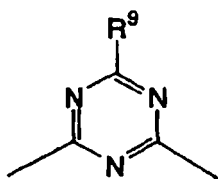
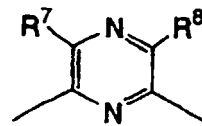
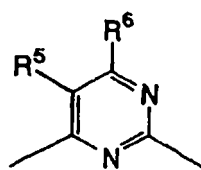
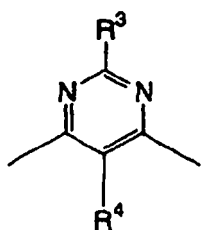
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

Z<sup>1</sup> y Z<sup>2</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo halo-alquilo C<sub>1-6</sub> o un átomo de halógeno,

Z<sup>3</sup> representa un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino, grupo hidroxilo o un átomo de halógeno,

Z<sup>4</sup> y Z<sup>5</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno y

A representa un grupo de fórmula (II) a (VI) mostrado a continuación



en las que

R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino o grupo hidroxilo,

R<sup>4</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo nitro,

R<sup>5</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>6</sup> representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino o grupo hidroxilo,

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino o grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino,

## ES 2 330 090 T3

R<sup>9</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo mercapto, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, grupo amino, grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino o grupo hidroxil y

5 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan cada uno de forma independiente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> o grupo mono- o di-alquil C<sub>1-6</sub> amino.

10 20. Un compuesto para uso en el tratamiento según la reivindicación 19, en el que la amiloidosis se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, diabetes de tipo 2, amiloidosis inmunoglobulínica, amiloidosis reactiva, amiloidosis familiar, amiloidosis relacionada con la diálisis, amiloidosis senil, amiloidosis cerebrovascular, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalitis esponjiforme bovina (EEB), tembladera, carcinoma medular de tiroides, insulinoma, amiloidosis auricular localizada, amiloidosis cutánea y amiloidosis nodular localizada.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65